

10 Record PCT/PTO 8 DEC 2004 519,722

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年1月8日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/002963 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 239/42, 401/04,  
A61K 31/505, 31/506, A61P 35/02, 43/00

都府 京都市 山科区大宅坂ノ辻町39番地 日本新薬  
山科社宅1-2C Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008192

(74) 代理人: 清水 尚人 (SHIMIZU,Naoto); 〒601-8550 京都府 京都市 南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(22) 国際出願日: 2003年6月27日 (27.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:  
特願2002-189269 2002年6月28日 (28.06.2002) JP

特願2002-305146 2002年10月18日 (18.10.2002) JP

特願2002-377937 2002年12月26日 (26.12.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒601-8550 京都府 京都市 南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto (JP).

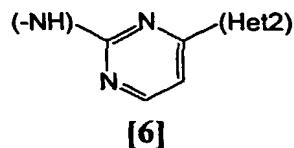
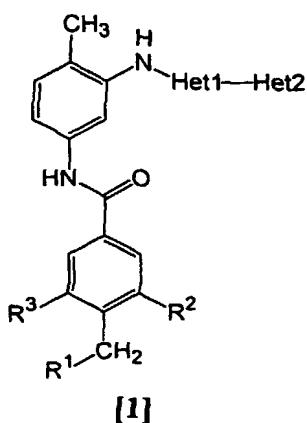
(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 浅木 哲夫 (ASAHI,Tetsuo) [JP/JP]; 〒611-0041 京都府 宇治市 楠島町月夜6-1 朝日プラザ宇治721 Kyoto (JP). 浜本 泰介 (HAMAMOTO,Taisuke) [JP/JP]; 〒580-0032 大阪府 松原市 天美東2-1 56-25 Osaka (JP). 杉山 幸輝 (SUGIYAMA,Yukiteru) [JP/JP]; 〒607-8182 京

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドラインノート」を参照。

(54) Title: AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミド誘導体及び医薬



(57) Abstract: An amide derivative represented by the following general formula (1): [6] (wherein R<sup>1</sup> represents saturated cyclic amino, etc.; R<sup>2</sup> represents alkyl, halogeno, haloalkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, halogeno, etc.; Het1 represents pyridyl, pyrimidyl, etc.; and Het2 represents, e.g., a group represented by the formula [6] above) or a salt thereof; and a medicinal composition containing either of these as an active ingredient. The derivative and salt are useful as a BCR-ABL tyrosin kinase inhibitor.

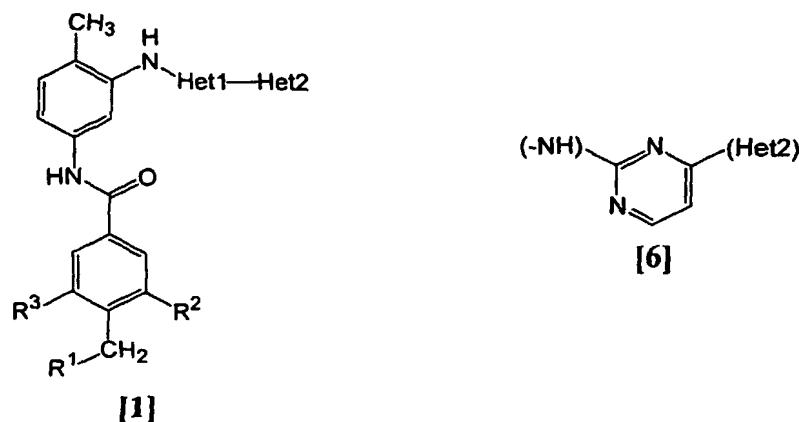
(統葉有)

WO 2004/002963 A1



## (57) 要約:

本発明は、次の一般式（1）



(R<sup>1</sup>は、飽和環状アミノ基などを表し、R<sup>2</sup>は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキルなどを表し、R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲンなどを表し、Het2は、ピリジル、ピリミジニルなどを表し、Het1は、上記の式[6]などの基を表す。)で表されるアミド誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤として有用である。

明 細 書  
アミド誘導体及び医薬

技 術 分 野

5 本発明は、アミド誘導体又はその塩、及び、アミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

BCR-ABLチロシンキナーゼ（例えば、非特許文献1参照。）は細胞の異常増殖を引き起こすが、その活性を阻害する化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの活性が原因となっている疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の予防又は治療に有用である（例えば、非特許文献2参照。）。

技 術 背 景

bcrは第22染色体、ablは第9染色体に存在する遺伝子であり、この第22染色体と第9染色体の転座によりフィラデルフィア染色体が形成される。該染色体の遺伝子産物であるBCR-ABLは、チロシンキナーゼ活性を有するタンパク質であり、恒常的に増殖シグナルを出し、細胞の異常増殖を引き起こすことが知られている（例えば、非特許文献2参照。）。

従って、BCR-ABLチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能であり、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤に有効である。同作用を有する薬物としてグリベック（登録商標）（例えば、特許文献1参照。）が既に上市されているが、同じ作用機序を有する上市薬剤は他になく、より優れた医薬品の開発が望まれている。

さらに近年、慢性骨髄性白血病の急性転化例やBCR-ABL陽性急性リンパ性白血病において、グリベック投与により寛解の得られた患者の多くに再発が認められることが報告されている（例えば、非特許文献3参照。）。再発した患者の白血病細胞を調べたところ、E255K等の

変異体の出現が認められている（例えば、非特許文献4～7参照。）。さらにB C R - A B L陽性の急性リンパ性白血病患者に対するグリベックの投与例においても、E 2 5 5 Kを中心とした変異を示す耐性細胞の出現が認められている（例えば、非特許文献8参照。）。今後グリベックの5 使用が広まるにつれ、さらなる耐性患者の増加とそれに対する治療法確立が求められることになる。

特許文献1：特開平6-87834号公報

特許文献2：国際公開第02/22597号パンフレット

非特許文献1：Shtivelman E, et al.:Nature, 1985, 315, 550-554

10 非特許文献2：Daley G Q, et al.:Science, 1990, 247, 824-830

非特許文献3：Druker B J, et al.:N Engl J Med, 2001, 344, 1038-1042

非特許文献4：Weisberg E, et al.:Drug Resist Updat, 2001, 4, 22-28

非特許文献5：Gorre M E, et al.:Science, 2001, 293, 876-880

15 非特許文献6：Blagosklonny M V:Leukemia, 2002, 16, 570-572

非特許文献7：Hochhaus A, et al.:Leukemia, 2002, 16, 2190-2196

非特許文献8：Hofmann W -K, et al.:blood, 2002, 99, 1860-1862

非特許文献9：Deninger W N, et al.:blood, 2000, 96, 3343-3356

非特許文献10：J. Org. Chem., 1996, 61, 1133-1135

20 非特許文献11：J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157

非特許文献12：Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 1950, 69, 673-699

非特許文献13：J. Med. Chem., 2000, 43, 1508-1518

非特許文献14：J. Med. Chem., 1975, 18, 1077-1088

非特許文献15：Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2235-2239

25 非特許文献16：J. Heterocyclic Chem., 2000, 37, 1457-1462

非特許文献17：J. Med. Chem., 2000, 43(8), 1508-1518

非特許文献18：Khim. Geterotsikl. Soedim., 1981, (7), 958-962

非特許文献19：J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 579-582

非特許文献20：Arzneim.-Forsch. /Drug Res., 1989, 39(2), 1196-1201

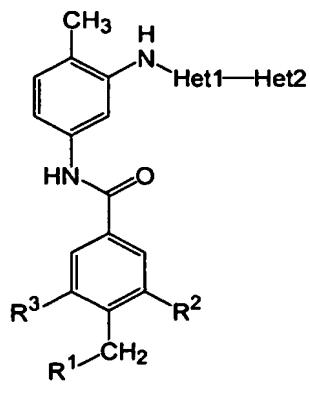
非特許文献 21 : J. Org. Chem., 1996, 61, 7240-7241

## 発明の開示

本発明の目的は、優れた BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性を有するアミド誘導体又はその塩を提供することにある。

5 本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、本発明にかかるアミド誘導体が上記目的を達成することを見出して本発明を完成了。

すなわち、本発明は、次の一般式 [1] で表される化合物であって、次の (A) 又は (B) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩  
10 である（以下「本発明化合物」という）。



[1]

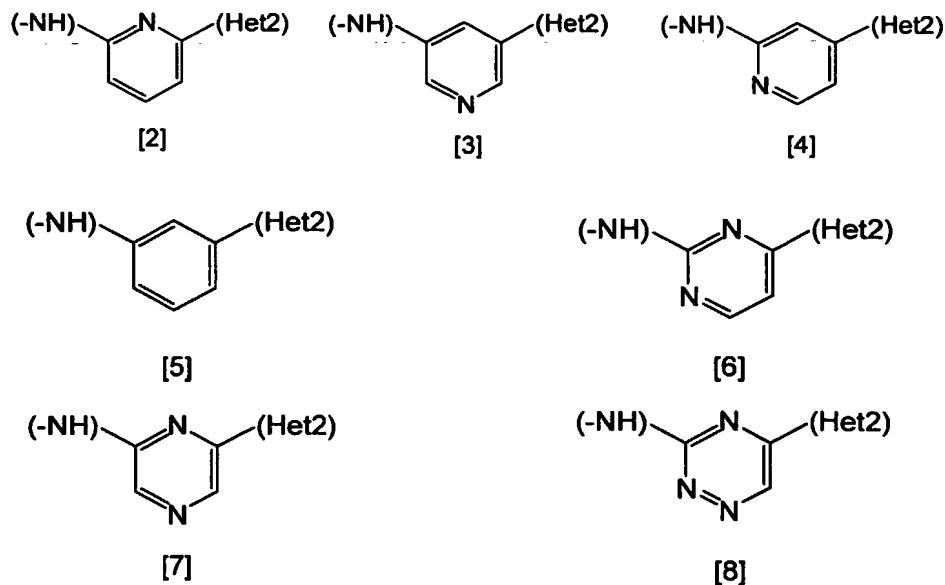
(A)

R<sup>1</sup> は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3 個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを表す。

R<sup>2</sup> は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の式[2]～[8]のいずれかの基を表す。



Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す（かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

但し、R<sup>1</sup>が、(i) 1～3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル若しくはモルホリニル、(ii)モノアルキルアミノ、又は、(iii)ジアルキルアミノであり、Het1が、式[6]の基であり、Het2が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物、を除く。

(B)

R<sup>1</sup>は、4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-エチルピペラジン-1-イル、4-n-プロピルピペラジン-

1-イル、シス-3、5-ジメチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、ジメチルアミノ又はジエチルアミノを表す。

R<sup>2</sup>は、メチル、ハロゲン、トリフルオロメチル、メトキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、ジメチルカルバモイル又はシアノを表す。

5 R<sup>3</sup>は、水素、プロモ又はメトキシを表す。

H<sub>e</sub>t 1は、式[6]の基を表す。

H<sub>e</sub>t 2は、3-ピリジルを表す。

本発明は、また、上述のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医  
10 薬組成物、詳しくは、上述のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする  
B C R - A B L チロシンキナーゼ阻害剤である。具体的な疾患治療剤と  
しては、例えば、慢性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤、  
急性骨髓性白血病治療剤を挙げることができる。

上述のアミド誘導体又はその塩のなかで好ましいものとしては、例え  
15 ば、次のアミド誘導体又はその塩を挙げができる。

一般式[1]において、R<sup>1</sup>が、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状ア  
ミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル又はアルコキシカルボ  
ニルで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルア  
20 ミノであり、

R<sup>2</sup>が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、ジアルキルカルバモイル又はシアノであり、

R<sup>3</sup>が、水素、ハロゲン又はアルコキシであり、

H<sub>e</sub>t 1が、式[2]～[8]のいずれかの基であり、

H<sub>e</sub>t 2が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又  
25 は1, 2-ジヒドロピリダジニル（かかるH<sub>e</sub>t 2は、1～3個の同一  
又は異なる、ハロゲンで置換されていてもよい。）であるアミド誘導体又  
はその塩。

上述のアミド誘導体又はその塩の中で特に好ましいものとしては、例えば、次の(1)～(40)のアミド誘導体又はその塩を挙げることができる。

- (1) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
5  
(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
10  
(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イ  
15  
ルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリ  
20  
ミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(7) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イル  
25  
アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(8) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル  
アミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド、  
(9) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-  
30  
イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

イルアミノ] - 4 - メチルフェニル} ベンズアミド、

(10) 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 3 - [ 4 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルフェニル} ベンズアミド、

5 (11) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 3 - [ 4 - (1, 2 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルフェニル} ベンズアミド、

(12) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリダジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

(13) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

15 (14) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

(15) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

20 (16) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 2 - (3 - ピリジル) ピリジン - 6 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

(17) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 3 - (3 - ピリジル) ピリジン - 5 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

(18) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 3 - (3 - ピリジル) フェニルアミノ] フェニル} ベンズアミド、

(19) 3 - プロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル)

—N— {4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(20) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリ  
5 アジン-3-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(21) 3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
10 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(22) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
15 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(23) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
20 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(24) 3,5-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
25 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(25) 3,5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
30 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(26) 3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピ  
ペラジン-1-イルメチル)—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピ  
リジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(27) 3-ブロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)  
—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
35 アミノ]フェニル}ベンズアミド、  
(28) 3-ブロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イル  
メチル]—N— {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジ  
40 ン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(29) 3-ブロモ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

5 (30) 3-ブロモ-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(31) 3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

10 (32) 3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(33) 3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(34) 3-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

20 (35) 3-ブロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロー-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(36) 3-ブロモ-4-(1-ピペラジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

25 (37) 4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(38) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-

N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - ( 5 - ピリミジニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] フェニル } ベンズアミド、

( 39 ) 3 - メトキシカルボニル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル ) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリジル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] フェニル } ベンズアミド、

( 40 ) 3 - シアノ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル ) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリジル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] フェニル } ベンズアミド。

10 本発明化合物は、 B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有し、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患に対する治療薬として有用である（例えば、非特許文献 9 参照。）。

上記 (B) の化合物は、先行技術文献（特許文献 1 又は 2 参照。）に記載されているように思われるが、該公報には具体的には開示されていない。また、上記 (A) の化合物は、文献等に全く記載されていない。

以下に本発明を詳述する。

「飽和環状アミノ基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも 1 個有する飽和環基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、 1 個～ 3 個含んでいてもよい、 4 ～ 8 員飽和環基が挙げられる。環状アミノの環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロー - 1 H - 1 , 4 - ジアゼビニルが挙げられる。これらの置換基は、いずれの位置に結合手を有していてもよい。具体的には、「ピロリジニル」は、 1 - ピロリジニル、 2 - ピロリジニル、 3 - ピロリジニルの全ての基を含むという意味である。

「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1 ～ 10 個のもの、例えば、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、 sec - ブチル、 tert - ブチル、 n - ペンチル、イソペンチル、

n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数1～3のものが好ましい。

「ハロアルキル」、「アルコキシカルボニル」、「ヒドロキシアルキル」、  
5 「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルカルバモイル」、「ジアルキルカルバモイル」、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」及び「ヒドロキシアルキル」のアルキル部分としては、前記のアルキルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げ  
10 られる。

「ハロアルキル」には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキルを含み、「ハロアルキル」のハロゲン部分としては、前記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

15 「アシル」としては、炭素数1～11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

「ピリジル」としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。

20 「ピリミジニル」としては、例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。

「ピラジニル」としては、例えば、2-ピラジニルが挙げられる。

「ピリダジニル」としては、例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。

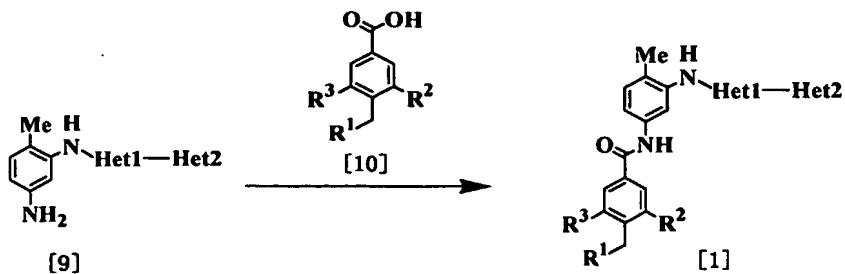
25 「1, 2-ジヒドロピリダジニル」としては、例えば、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イルが挙げられる。

本発明化合物は、公知化合物又は容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造にお

いて、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

5

### 製法 1



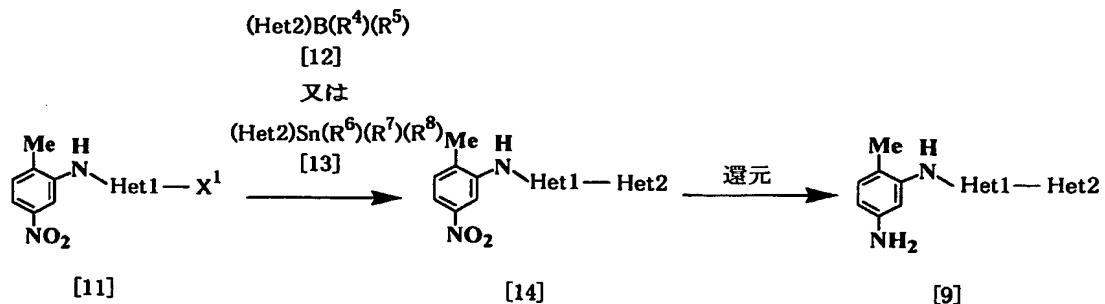
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Het1、Het2は前記と同義である。]

10 本反応は、化合物〔9〕と化合物〔10〕との縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。化合物〔10〕で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物〔9〕で表されるアミンを反応させることにより、化合物〔1〕を製造することができる。化合物〔10〕の反応性誘導体としては、例えば、  
15 酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸プロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。カルボン酸〔10〕を用いる場合は、縮合剤（例えば、1, 1' - オキサリルジイミダゾール、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシリカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド、よう化 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウム）が使用され、塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセ - 7 - エンの有機塩基）  
20

の存在又は非存在下に、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応を行う。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。この際、添加剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等）を加えることもできる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物[10]及び縮合剤の使用量は、化合物[9]に対して1～3倍モル量が好ましい。化合物[10]の反応性誘導体として、例えば酸ハライドを用いる場合は、ピリジン、4-メチルピリジンなどのピリジン系溶媒又は前記と同じ塩基と溶媒を使用し、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応を行う。また、添加物として、例えば4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。反応時間は、使用する酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。

原料化合物である化合物[9]であってHet1が式[6]の基である場合は、例えば特許文献1に記載の方法と同様の方法により製造することができる。

原料化合物である化合物[9]であってHet1が式[4]、[5]及び[7]の基である場合は、次の方法に従って製造することができる。



[式中、H<sub>e t</sub>1、H<sub>e t</sub>2は前記と同義である。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はアルキル又はヒドロキシを表し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はアルキルを表し、X<sup>1</sup>はハロゲンを表す。]

## 5 工程 1

本反応は化合物〔11〕と、有機ホウ素化合物〔12〕又は有機スズ化合物〔13〕を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、  
10 テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ-o-トリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、  
15 1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物〔12〕を用いる場合、  
20 塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

## 工程 2

本反応は、化合物〔14〕の芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応であり、それ故、還元反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法がある。また接触還元法としては、例えば白金、ラネーニッケル、白金-炭素（Pt-C）、パラジウム-炭素（Pd-C）、ルテニウム錯体などを触媒として水素化することができる。その他、亜ジチオン酸ナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒド

ラジンなどで還元する方法もある。

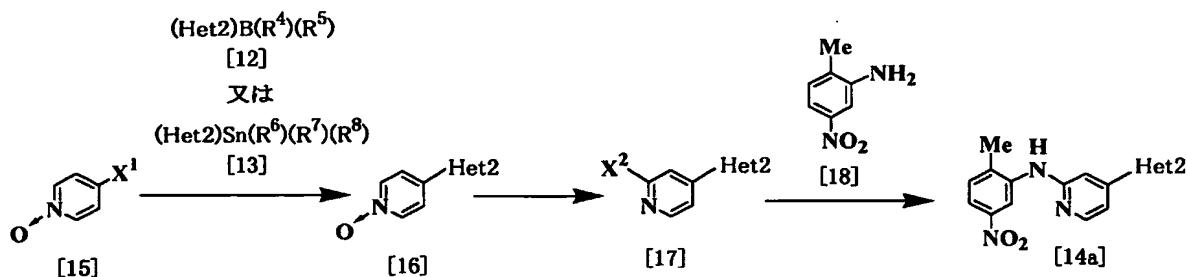
原料化合物である化合物 [11] は、例えば、J. P. Wolfeらのパラジウム触媒を用いた方法（非特許文献 10、11 参照）を用い、H et 1 が式 [4] の基の場合は、例えば、2,4-ジクロロピリジン（例えば、5 非特許文献 12 に記載の方法に準じて製造することができる。）と 2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。H et 1 が式 [5] の基の場合は、例えば、1-ブロモ-3-ヨードベンゼンと 2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。H et 1 が式 [7] の基の場合は、例えば、2,6-ジクロロピラジンと 2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。

反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は塩基の存在下、70～100℃で行われる。パラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）、酢酸パラジウム（I I）、トリ（o-トリルホスフィン）パラジウム（0）などが挙げられる。通常、使用するパラジウムの量は、ハロゲン化アリルに対し 0.5～4 モル% が適当である。パラジウム触媒のリガンドとしては、例えば、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、（±）-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル〔（±）-BINAP〕などが使用できる。また、使用される塩基は、例えば、ナトリウム t-ブトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～36 時間が適当である。

また化合物 [11] は、H et 1 が式 [4] の基の場合は、例えば、2,4-ジクロロピリジンと 2-メチル-5-ニトロアニリンを適当な

溶媒中、塩基の存在または非存在下、20～200°Cで反応させることによっても製造することができる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

また、原料化合物である化合物[14a]（H et 1が式[4]の基である化合物[14]）は、例えば、次の方法に従っても製造することができる。



[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、H et 2、X<sup>1</sup>は前記と同義である。X<sup>2</sup>はハロゲンを表す。]

20

### 工程 1

本反応は化合物[15]と有機ホウ素化合物[12]又は有機スズ化合物[13]を用いたクロスカップリング反応であり、前述の方法にしたがって行うことができる。

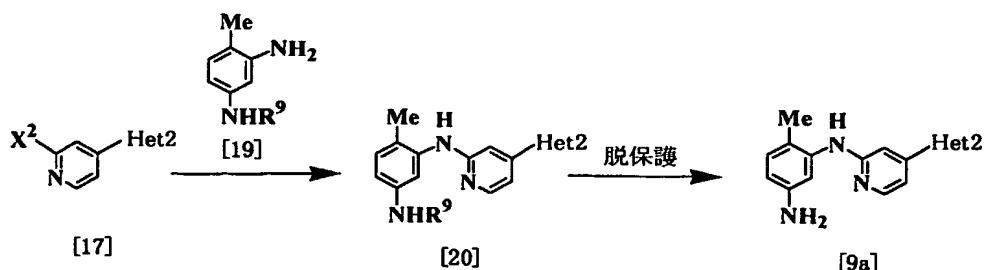
## 工程 2

化合物 [16] をハロゲン化することにより化合物 [17] を製造する。それ故、ハロゲン化反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は通常、オキシ塩化りん、オキシ臭化りん、五塩化りん、五臭化りんなどを用い、必要に応じ適当な溶媒中で行われる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は通常、室温～130°Cで行われ、反応時間は通常20分～24時間が適当である。

## 工程 3

化合物 [17] と化合物 [18] を前述のパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献10、11参照。）を用い反応させて、化合物 [14a] を製造することができる。

また、化合物 [9a]（Het1が式[4]の基である化合物 [9]）は、化合物 [17] と化合物 [19] を前述のパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献10、11参照。）を用い反応させて化合物 [20] とし、化合物 [20] を脱保護反応させることによって製造することができる。



〔式中、Het<sup>2</sup>、X<sup>2</sup>は前記と同義である。R<sup>9</sup>は保護基を表す。〕

## 工程 1

原料化合物 [19] は、2, 4-ジアミノトルエンを公知の方法により適当な保護基で保護し製造できる。保護基としては、例えば、ベンゾイル、アセチル、ホルミルなどのアシル誘導体やベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなどのウレタン型誘導体などが挙げられる。化合物 [17] と化合物 [19] を前述のパラジウム触媒を用い反応させて化合物 [20] を製造することができる。

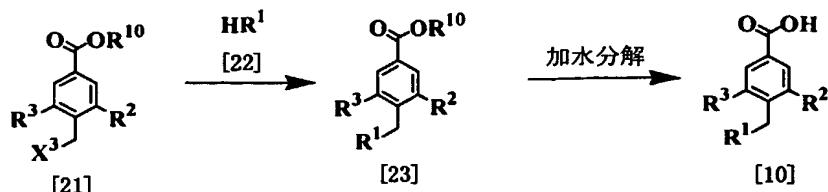
## 工程 2

化合物 [20] の脱保護反応としては、例えば、アシル型の保護基の場合は、酸またはアルカリによる加水分解、アンモニア水、ヒドラジンなどにより除去できる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0～100°Cで行われ、反応時間は通常数分～24時間である。また、保護基がウレタン型誘導体の場合には、使用する保護基の種類により異なるが、パラジウム触媒などによる加水素分解、塩酸、トリフルオロ酢酸、よう化トリメチルシリル、三ふつ化ホウ素などにより脱保護することができる。

原料化合物 [9] であってH e t 1が式 [8] の基である場合は、例えば、後述する参考例18に記載の方法に準じて製造することができる。

原料化合物である化合物 [10] は、次の方法に従って製造することができる。

25



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同義である。R<sup>10</sup>はアルキルを表す。  
X<sup>3</sup>はC1、Br、I、OTs、OMs等の脱離基を表す。]

### 工程 1

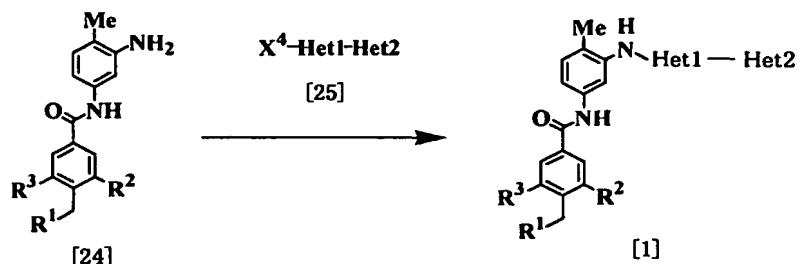
化合物[21]（例えば、非特許文献13に記載の方法に準じて製造することができる。）とアミン[22]の縮合反応により、化合物[23]を製造することができる（式中、脱離基X<sup>3</sup>は、ハロゲン、メシラート、トシラート等の脱離基を表す。）。本反応は、アルキルハライドとアミン類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

### 工程 2

化合物[23]を加水分解することにより化合物[10]を製造することができる。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は

0～100°Cで行われ、反応時間は通常30分～24時間である。

## 製法2



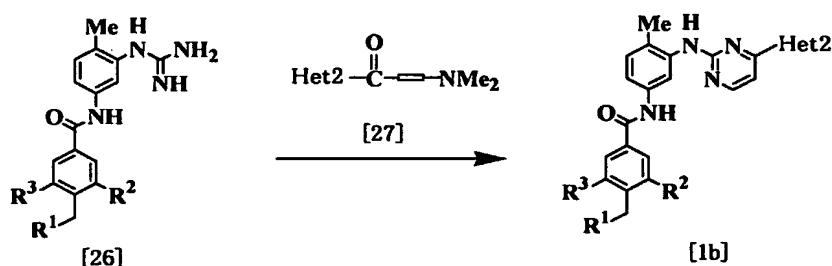
5 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Het1、Het2は前記と同義である。X<sup>4</sup>はCl、Br、I、SR<sup>11</sup>を表し、R<sup>11</sup>はアルキルを表す。]

化合物[24]と化合物[25]を反応させることによって、化合物[1]を製造することができる。反応は、適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、20～200°Cで行われる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、  
10 使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間  
15 が適当である。

原料化合物である化合物[24]は、例えば、2,4-ジアミントルエンと化合物[10]を製法1に準じて縮合することにより製造することができる。

原料化合物である化合物 [25] は、H e t 1 が式 [2] の基の場合は、例えば、2, 6-ジブロモピリジンを用いて、H e t 1 が式 [3] の基の場合は、例えば、3, 5-ジブロモピリジンを用いて、H e t 1 が式 [6] の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリミジンを用いて、後述の製法 4 により製造することができる。また、H e t 1 が式 [4] の基の場合は、前述の製法 1 に記載の方法により製造することができる。

### 製法 3



10 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、H e t 2 は前記と同義である。]

化合物 [26] 又は該化合物の酸付加塩と、化合物 [27] を反応させることにより、化合物 [1 b] (H e t 1 が式 [6] の基である化合物 [1]) を製造することができる。反応は適当な溶媒中、20～200°Cで行われる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類を挙げることができる。化合物 [27] の使用量は、化合物 [26] に対して1～2倍モル量、好適には、1～1.2倍モル量であり、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分～30時間が適当である。化合物 [26] の酸付加塩を用いる場合は、適当な塩基（例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）を添加し、反応を行うことができる。

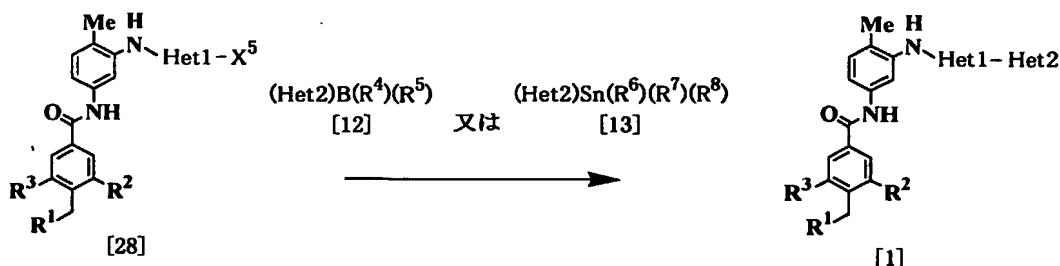
原料化合物である化合物 [26] は、化合物 [24] を文献記載の方

法（例えば、非特許文献 1 4 参照。）によりシアナミドと反応させることにより、遊離または酸付加塩の形態で製造することができる。

原料化合物である化合物 [27] は、例えば、特許文献 1 に記載の方法に準じて製造することができる。

5

#### 製法 4



[式中、 R<sup>1</sup>、 R<sup>2</sup>、 R<sup>3</sup>、 R<sup>4</sup>、 R<sup>5</sup>、 R<sup>6</sup>、 R<sup>7</sup>、 R<sup>8</sup>、 H e t 1 、 H e t 2 は前記と同義である。 X<sup>5</sup> はハロゲンを表す。]

10

本反応は化合物 [28] と、有機ホウ素化合物 [12] 又は有機スズ化合物 [13] を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスфин）パラジウム、ジクロロビス（トリ-o-トリルホスфин）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物 [12] を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の

添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

原料化合物である化合物[28]は、Hett1が式[4]の基の場合は、例えば、化合物[24]と4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリジンと反応させ、Hett1が式[6]の基の場合は、例えば、化合物[24]と4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジンと反応させた後、オキシ塩化りんで処理(例えば、非特許文献15参照。)するか、又は、Hett1が式[6]の基の場合は、例えば、化合物[24]と2,4-ジクロロピリミジンを用いて文献(例えば、非特許文献16参照。)記載の方法によっても製造することができる。

本発明化合物は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、アミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明化合物は、後記の試験例に示すように、特許文献1に具体的に開示されているピリミジン誘導体に比して、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性が高い。このことから、本発明に係る医薬は、BCR-ABLチロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、等の予防又は治療剤として有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬上許容され得る無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1～99.5%、好ましくは0.5～90%を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

担体としては、 固形、 半固体又は液状の希釈剤、 充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。 医薬組成物は、 投与単位形態で投与することが望ましい。 本発明にかかる医薬組成物は、 静脈内投与、 経口投与、 組織内投与、 局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。 これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。 経口投与が特に好ましい。

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤又は慢性骨髄性白血病治療剤としての用量は、 病気の性質と程度、 年齢、 体重などの患者の状態、 投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、 通常は、 成人に對して本発明化合物の有効成分量として、 1日あたり、 0.1～1000mg／ヒトの範囲、 好ましくは1～500mg／ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、 これ以下で足りるし、 また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。 また1日2～3回に分割して投与することもできる。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

以下に参考例、 実施例、 試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、 本発明はこれらのみに限定されるものではない。

#### 参考例 1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイ  
ルクロリド 二塩酸塩

#### 工程 1

3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル

3-ブロモ-4-メチル安息香酸10.00gをエタノール100mLに懸濁し、 濃硫酸2.7mLを添加して22時間加熱還流した。 溶媒を減圧留去後、 残渣に氷水を加え、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和(pH8)した後、 酢酸エチルで抽出した。 抽出液を水洗後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去し、 目的化合物10.99gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 7.29(1H, dd),

7.87(1H, dd), 8.20(1H, d)

## 工程 2

### 3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル

本化合物は、文献 (J. Med. Chem., 2000, 43(8), 1508-1518) 記載の方法に準じて製造した。工程 1 で得られた 3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル 10.00 g を四塩化炭素 125 mL に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 6.83 g、過酸化ベンゾイル 80 mg を添加して、白熱灯 (1500 W) 照射下、8 時間加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液をジクロロメタン 500 mL で希釈した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗生成物 13.02 g を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d), 7.96(1H, dd), 8.24(1H, d)

## 工程 3

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程 2 で得られた 3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル 11.40 g を無水テトラヒドロフラン 114 mL に溶解し、炭酸カリウム 5.3 g を添加後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら N-メチルピペラジン 2.86 g のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を 10 分かけて滴下した。室温で 4 時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 7.53 g を黄褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39(3H, t), 2.30(3H, s), 2.48(4H, br), 2.57(4H, br), 3.63(2H, s), 4.38(2H, q), 7.57(1H, d), 7.94(1H, dd), 8.20(1H, d)

## 工程 4

### 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸二塩酸塩

工程 3 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イ

ルメチル) 安息香酸エチル 2.00 g をメタノール 40 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.8 ml を添加して、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に水 40 ml を加え溶解させた。エーテル 40 ml で洗浄後、水層は氷冷下 1 N 塩酸にて酸性 (pH 2) とした。5 水を減圧留去後、残留物にトルエン 50 ml を加えて水を共沸除去する操作を 3 回繰り返し、粗生成物 2.56 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 3.04 (3H, s), 3.72 (8H, br), 4.66 (2H, s), 7.74 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.33 (1H, s)

### 工程 5

10 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程 4 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩 1.50 g を塩化チオニル 6.3 ml に懸濁し、24 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取り、ジエチルエーテルで洗浄して、粗生成物 1.34 g を無色結晶として得た。

融点 229 ~ 231 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 3.05 (3H, s), 3.83 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.76 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.37 (1H, s)

20 参考例 2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-ヨード-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

25 微黄色結晶 融点 218 ~ 220 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 3.09 (3H, s), 3.86 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.77 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.66 (1H, d)

参考例 3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイ

### ルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸の代わりに 3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 245 ~ 247 °C (分解)

5  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta : 3.07(3\text{H}, \text{s}), 3.84(8\text{H}, \text{br}), 4.71(2\text{H}, \text{s}), 7.79(1\text{H}, \text{d}), 8.06(1\text{H}, \text{dd}), 8.21(1\text{H}, \text{s})$

### 参考例 4

3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

10 参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸の代わりに 3 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 242 ~ 244 °C (分解)

15  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta : 3.01(3\text{H}, \text{s}), 3.63(4\text{H}, \text{br}), 3.84(4\text{H}, \text{br}), 4.63(2\text{H}, \text{s}), 7.68(1\text{H}, \text{t}), 7.89(2\text{H}, \text{t})$

### 参考例 5

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸の代わりに 4 - メチル - 3 - トリフルオロ安息香酸を用いて製造した。

20 微褐色結晶 融点 214 ~ 216 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta : 3.02(3\text{H}, \text{s}), 3.81(8\text{H}, \text{br}), 4.70(2\text{H}, \text{s}), 7.91(1\text{H}, \text{d}), 8.32(1\text{H}, \text{d}), 8.44(1\text{H}, \text{s})$

### 参考例 6

25 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] アニリン

### 工程 1

3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (5 - ピリミジニル) - 2 - プロペン - 1 - オン

本化合物は、文献（特開平 6 - 87834 号公報）記載の方法に準じ

て製造した。5-アセチルピリミジン(Khim. Geterotsikl. Soedim., 1981, (7), 958-962) 1.54 g に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 6.01 g を添加し、15時間加熱還流した。反応液を放冷後、少量のジイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取し、目的化合物 1.52 g を赤褐色結晶として得た。

融点 133～135°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.98(3H, s), 3.22(3H, s), 5.62(1H, d), 7.89(1H, d), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s)

### 工程 2

1 - (2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン

1 - (2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 硝酸塩（特開平6-87834号公報）135 g に水酸化ナトリウム 21 g の冷却水溶液 1.0 L を直接添加し、室温で 10 分攪拌した。結晶を濾過して十分に水洗し、60°C で通風乾燥して、目的化合物 102 g を淡黄色結晶として得た。

融点 135～142°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.16(3H, s), 5.31(4H, br), 7.31(1H, d), 7.48(1H, d), 7.59(1H, dd)

### 工程 3

1 - メチル-4 - ニトロ - 2 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゼン

工程 1 で得られた 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (5 - ピリミジニル) - 2 - プロパン - 1 - オン 1.51 g に、工程 2 で得られた 1 - (2 - メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 1.66 g を添加し、120°C で 2 時間攪拌した。固化した反応液に 2 - プロパノールを加えて結晶を濾取し、2 - プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 1.95 g を淡褐色結晶として得た。

融点 200～203°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.43(3H, s), 7.53(1H, d), 7.65(1H, d), 7.91(1H, dd),

8.68(1H, d), 8.77(1H, d), 9.33(2H, s), 9.47(2H, s)

#### 工程 4

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

5 本化合物は、文献（特開平6-87834号公報）記載の方法に準じて製造した。工程3で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン1.95gをメタノール300mlに懸濁し、10%パラジウム炭素0.50gを添加して、4atmで30°Cに加温し、18時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.60gを黄色アモルファスとして得た。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.25(3H, s), 3.64(2H, br), 6.43(1H, d), 6.99(1H, s),  
7.01(1H, d), 7.14(1H, dd), 7.52(1H, s), 8.54(1H, dd), 9.32(1H, s),  
15 9.35(2H, s)

#### 参考例 7

4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

#### 工程 1

20 3-(ジメチルアミノ)-1-(2-ピラジニル)-2-プロパン-1-オン

本化合物は、文献（特開平6-87834号公報）記載の方法に準じて製造した。2-アセチルピラジン5.00gにN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール5.37gを添加し、19時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を酢酸エチルに溶解し、減圧濃縮した。少量のジエチルエーテルを加えて析出晶を濾取し、ジエチルエーテル及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、目的化合物5.20gを茶色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.01(3H, s), 3.21(3H, s), 6.36(1H, d), 7.95(1H, d),

8.61(2H, m), 9.33(1H, s)

## 工程 2

1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 4 - ( 2 - ピラジニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] ベンゼン

5 本化合物は、文献（特開平6-87834号公報）記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (2 - ピラジニル) - 2 - プロペニー - 1 - オン 2.00 g 及び 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 硝酸塩（特開平6-87834号公報）2.90 g を 2 - プロパノール 23mL に懸濁し、水酸化ナトリウム 0.50 g を添加して、20時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、粗結晶 3.25 g を得た。これをクロロホルム - メタノール (2 : 1) に溶解した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的化合物 1.93 g を黄土色結晶として得た。

融点 207 ~ 210 °C

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.44(3H, s), 7.53(1H, d), 7.74(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.71(1H, d), 8.81(3H, m), 9.34(1H, s), 9.47(1H, s)

## 工程 3

4 - メチル - 3 - [ 4 - ( 2 - ピラジニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] アニリン

20 本化合物は、文献（特開平6-87834号公報）記載の方法に準じて製造した。工程2で得られた1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 4 - ( 2 - ピラジニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] ベンゼン 1.00 g をメタノール 50mL に懸濁し、10%パラジウム炭素 100mg を添加して、室温、3 atm で 14 時間、3.4 atm でさらに 4 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.49 g を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.27(3H, s), 3.69(2H, br), 6.43(1H, dd), 7.00(1H, s), 7.02(1H, d), 7.60(1H, d), 7.70(1H, d), 8.58(1H, d), 8.67(2H, m),

9.60 (1H, s)

### 参考例 8

3 - [ 4 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - 4 - メチルアニリン

#### 5 工程 1

##### 5 - アセチル - 2 - クロロピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.84 g をトルエン 20 mL に懸濁し、トリエチルアミン 9.4 mL 及びマロン酸ジエチル 4.46 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、6 - クロロニコチノイルクロリド 4.84 g のトルエン懸濁液 10 mL を 20 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 60 mL を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶にジメチルスルホキシド - 水 (25 mL - 1 mL) を添加し、150 ~ 160 °C で 2 時間加熱攪拌した。

反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 2.74 g を乳白色結晶として得た。

#### 20 融点 101 ~ 102 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.64 (3H, d), 7.45 (1H, d), 8.20 (1H, dt), 8.94 (1H, d)

#### 工程 2

1 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - プロパン - 1 - オン

本化合物は、文献（特開平 6 - 87834 号公報）記載の方法に準じて製造した。工程 1 で得られた 5 - アセチル - 2 - クロロピリジン 2.68 g に N, N - ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 2.26 g を添加し、12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエ

チルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 1. 87 g を黄色結晶として得た。

融点 122 ~ 123 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.96 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.62 (1H, d), 7.37 (1H, d),  
5 7.85 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.85 (1H, d)

工程 3

2 - [4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

工程 2 で得られた 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン 1. 83 g 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 1. 69 g に 2 - プロパノール 18 mL を添加し、16 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、15 目的化合物 0. 91 g を淡黄色結晶として得た。

融点 210 ~ 212 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.42 (3H, s), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.70 (1H, d),  
7.90 (1H, dd), 8.53 (1H, dd), 8.64 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.15 (1H, d),  
9.29 (1H, s)

20 工程 4

3 - [4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルアニリン

工程 3 で得られた 2 - [4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

25 8.42 mg に 濃塩酸 6 mL を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 2. 78 g の濃塩酸溶液 4 mL を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10 % 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分

離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 6.80 mg を淡黄色結晶として得た。

5 融点 117 ~ 118 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 3.63 (2H, br), 6.42 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 9.03 (1H, d)

#### 10 参考例 9

3-[4-(<sup>5</sup>-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

##### 工程 1

5-ブロモニコチノイルクロリド

15 5-ブロモニコチン酸 5.00 g に塩化チオニル 7.4 ml を添加し、6 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 4.09 g を無色結晶として得た。

融点 72 ~ 74 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.51 (1H, t), 8.96 (1H, d), 9.21 (1H, d)

#### 20 工程 2

3-アセチル-5-ブロモピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.24 g をトルエン 13 ml に懸濁し、トリエチルアミン 6.2 ml 及びマロン酸ジエチル 2.93 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、工程 1 で得られた 5-ブロモニコチノイルクロリド 4.08 g のトルエン懸濁液 10 ml を 15 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 40 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水 (17 ml - 0.7 ml) を添加し、150 ~ 160 °C で

2時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭（強力白鷺M O I W Y 4 3 3）0.60gを加えて10分放置し、活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.89gを微黄色結晶として得た。

融点87～89.5℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.65(3H, s), 8.37(1H, t), 8.86(1H, d), 9.07(1H, d)

#### 工程3

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロパン-1-オン

本化合物は、文献（特開平6-87834号公報）記載の方法に準じて製造した。3-アセチル-5-ブロモピリジン（工程2）859mgにN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール563mgを添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物860mgを黄色結晶として得た。

融点131～131.5℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.98(3H, s), 3.21(3H, s), 5.63(1H, d), 7.87(1H, d),

8.33(1H, t), 8.73(1H, d), 8.98(1H, d)

#### 工程4

2-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程3で得られた1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロパン-1-オン833mg及び参考例6の工程2で得られた1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン634mgに2-プロパノール7mlを添加し、17時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物823mgを淡黄色結晶として得た。

融点 206 ~ 208 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.43 (3H, s), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.86 (1H, d), 9.31 (2H, s)

工程 5

5 3 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルアニリン

工程 4 で得られた 2 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

807 mg に濃塩酸 5 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化す  
10 ず (II) 二水和物 2.36 g の濃塩酸溶液 3.5 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸  
15 マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル - 酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 528 mg を黄色結晶として得た。

融点 129.5 ~ 130 °C

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 3.64 (2H, br), 6.44 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.53 (2H, m), 8.78 (1H, s), 9.15 (1H, s)

参考例 10

25 3 - [4 - (1, 2 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルアニリン

工程 1

4 - アセチルピリダジン

マロン酸モノエチルエステル カリウム塩 3.55 g 及び塩化マグネシウム 2.21 g に N, N - ジメチルホルムアミド 12 ml を添加し、

60 °Cで4時間加熱攪拌した(反応液1)。これとは別に、4-ピリダジンカルボン酸(J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 579-582.) 2.07 g及び1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール2.95 gをN,N-ジメチルホルムアミド12mL中、室温で4時間攪拌した反応液を5 調製し(反応液2)、上記で調製した反応液1に添加して、室温で26時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、さらに1N塩酸50 mLを加えて中和した。水層を分離し、水層はジエチルエーテルでさらに4回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシドー水(5 10 mL-0.4mL)を添加し、150~160°Cで2時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物429mgを淡黄色結晶として得た。

融点 66.5~67.5 °C

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.70(3H, s), 7.87(1H, dd), 9.49(1H, dd), 9.62(1H, t)  
工程2

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献(特開平6-87834号公報)記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた4-アセチルピリダジン410mgにN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール440mgを添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物341mgを橙色結晶として得た。

25 融点 136~138 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 3.01(3H, s), 3.24(3H, s), 5.66(1H, d), 7.85(1H, dd), 7.92(1H, d), 9.32(1H, dd), 9.55(1H, t)

工程3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(4-ピリダジニル)ピリミジン

## - 2 - イルアミノ] ベンゼン

工程 2 で得られた 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - ピリダジニル) - 2 - プロペン - 1 - オン 3.27 mg 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 3.59 mg に 2 - 5 プロパノール 4 ml を添加し、22 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、2 - プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 4.37 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 243 ~ 245 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.43 (3H, s), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 10 8.29 (1H, dd), 8.73 (2H, m), 9.44 (2H, m), 9.88 (1H, s)

## 工程 4

3 - [4 - (1, 2 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルアニリン

工程 3 で得られた 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - ピリダジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゼン 4.13 mg に濃塩酸 3 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 1.51 g の濃塩酸溶液 2 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 25 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 3.8 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.37 (1H, dd), 6.58 (1H, dd), 25 6.73 (1H, t), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.27 (1H, d)

## 参考例 1 1

4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリダジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] アニリン

## 工程 1

3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - ピリダジニル) - 2 - プロペニ - 1 - オン

本化合物は、文献（特開平6 - 87834号公報）記載の方法に準じて製造した。3 - アセチルピリダジン（Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1989, 39(2), 1196-1201）762mgにN, N - デジメチルホルムアミドジメチルアセタール818mgを添加し、1.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物945mgを黄褐色結晶として得た。

融点 102 ~ 105°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.04(3H, s), 3.22(3H, s), 6.69(1H, d), 7.61(1H, dd), 7.99(1H, d), 8.27(1H, dd), 9.24(1H, dd)

## 工程 2

15 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [4 - (3 - ピリダジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゼン

工程 1 で得られた3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - ピリダジニル) - 2 - プロペニ - 1 - オン800mg及び参考例6の工程2で得られた1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン876mgを20 120°Cで3時間加熱攪拌した。固化した反応液に2 - プロパノールを加えて結晶化し、2 - プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物1.21gを茶褐色結晶として得た。

融点 275 ~ 277°C

<sup>1</sup>H-NMR(CF<sub>3</sub>COOD) δ : 2.45(3H, s), 7.56(1H, br), 8.18(3H, br), 8.57(1H, br), 8.75(2H, br), 9.18(1H, br), 9.79(1H, br)

## 工程 3

4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリダジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] アニリン

工程 2 で得られた1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [4 - (3 - ピリダ

ジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] ベンゼン 754 mg をメタノール 40 ml に懸濁し、亜ジチオニ酸ナトリウム 4.21 g 及び炭酸水素ナトリウム 3.05 g を添加して、5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に水とクロロホルムを加えて水層を分離し、水層はクロロホルムでさらに 3 回抽出した。有機層を合わせて水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 247 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 3.65 (2H, br), 6.44 (1H, dd), 6.95 (1H, br),  
10 7.02 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.50 (1H, dd),  
8.62 (1H, d), 9.27 (1H, dd)

#### 参考例 12

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

#### 工程 1

2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

本化合物は、文献 (J. Org. Chem., 1996, 61, 7240-7241.) 記載の方法に準じて製造した。2, 4-ジクロロピリジン (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 1950, 69, 673-699.) 2.00 g, 2-メチル-5-ニトロアニリン 2.26 g, 酢酸パラジウム (II) 121 mg, (±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル [(±)-BINAP] 336 mg 及び炭酸セシウム 6.16 g にトルエン 120 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、70 °C で 23 時間加熱攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 2.11 g を得た。ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 1.22 g を黄色結晶として得た。

融点 130 ~ 133 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (3H, s), 6.40 (1H, br), 6.74 (1H, d), 6.85 (1H, dd),

7.38(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.15(1H, d), 8.57(1H, d)

## 工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

5 脱気したテトラヒドロフラン-水(1:1)20m1に、工程1で得られた2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン264mg、ジエチル(3-ピリジル)ボラン162mg、炭酸カリウム470mg及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)173mgを順次添加し、アルゴン雰囲気下、80°Cで44時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに3回抽出した。有機層を合わせて水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物247mgを得た。クロロホルム-メタノールを加えて結晶化、濾取し、目的化合物143mgを橙色結晶として得た。

融点 170~173°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.43(3H, s), 6.49(1H, br), 6.99(1H, s), 7.07(1H, dd), 7.41(2H, m), 7.87(2H, m), 8.37(1H, d), 8.68(1H, dd), 8.69(1H, s), 8.86(1H, d)

## 工程 3

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン126mgに濃塩酸1m1を添加し、60°Cで加熱攪拌しながら塩化すず(II)二水和物465mgの濃塩酸溶液1m1を添加した。徐々に100°Cまで昇温し、100°Cでさらに40分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。酢酸エチルで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得ら

れた粗結晶を少量のクロロホルムで洗浄して濾取し、目的化合物 9 3 mg を微黄色結晶として得た。

融点 183 ~ 186 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.19 (3H, s), 3.60 (2H, br), 6.37 (1H, br), 6.47 (1H, dd),  
5 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.37 (1H, dd),  
7.83 (1H, dt), 8.26 (1H, d), 8.64 (1H, dd), 8.81 (1H, d)

参考例 1 3

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

10 工程 1

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

参考例 1 2 (工程 2) と同様の方法で、ジエチル(3-ピリジル)ボランの代わりにジヒドロキシ(5-ピリミジニル)ボランを用いて製造  
15 した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、ジエチルエーテルで洗浄した。

黄色結晶 融点 230 ~ 232 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.42 (3H, s), 7.31 (1H, dd), 7.47 (2H, m),  
7.80 (1H, dd), 8.33 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.94 (1H, d), 9.19 (2H, s),  
20 9.30 (1H, s)

工程 2

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン 163 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1) 32 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 98 mg を添加した。さらにギ酸アンモニウム 284 mg を添加し、浴温 90 °C で 40 分加熱還流した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて水層を分離し、水層は酢酸

エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 1.49 mg を微黄色結晶として得た。

融点 179 ~ 180 °C

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.19(3H, s), 3.62(2H, br), 6.39(1H, br),  
6.49(1H, dd), 6.76(1H, s), 6.83(1H, d), 6.90(1H, dd), 7.06(1H, d),  
8.31(1H, d), 8.90(2H, s), 9.25(1H, s)

#### 参考例 14

4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピリジン-6-イルアミノ]

10 アニリン

#### 工程 1

2-ブロモ-6-(3-ピリジル)ピリジン

本化合物は、文献 (Chem. Pharm. Bull., 1985, 33(11), 4755-4763.) 記載の方法に準じて製造した。テトラヒドロフラン 4.0 ml に、ジエチル(3-ピリジル)ボラン 1.76 g、2,6-ジブロモピリジン 5.92 g、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 1.99 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 6.92 mg 及び粉碎した水酸化カリウム 1.87 g を順次添加し、アルゴン雰囲気下、3 時間加熱還流した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去了した。濾液の溶媒を減圧下に留去した後、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて水層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 1.26 g を微黄色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.34-7.51(2H, m), 7.62-7.75(2H, m), 8.34(1H, dt),  
8.67(1H, dd), 9.17(1H, d)

#### 工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[2-(3-ピリジル)ピリジン-6-イルアミノ]ベンゼン

本化合物は、文献 (J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157.) 記載の方

法に準じて製造した。工程 1 で得られた 2 - プロモ - 6 - (3 - ピリジル) ピリジン 940 mg、2 - メチル - 5 - ニトロアニリン 730 mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 37 mg、(±)-2,2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル [(±)-BINAP] 75 mg 及び炭酸セシウム 1.82 g にトルエン 12 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、110°C で 24 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液の溶媒を減圧下に留去した後、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化、濾取り、酢酸エチル - ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物 646 mg を黄色結晶として得た。

融点 148 ~ 150°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.42 (3H, s), 6.53 (1H, br), 6.80 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (1H, dd), 7.69 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 8.44 (1H, dt), 8.65 (1H, dd), 9.09 (1H, d), 9.20 (1H, d)

### 15 工程 3

4 - メチル - 3 - [2 - (3 - ピリジル) ピリジン - 6 - イルアミノ] アニリン

工程 2 で得られた 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [2 - (3 - ピリジル) ピリジン - 6 - イルアミノ] ベンゼン 500 mg をエタノール 10 ml に溶解し、亜鉛 (粉末) 1.05 g、塩化アンモニウム 430 mg 及び酢酸 0.46 ml を添加し、80°C で 30 分加熱攪拌した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに 3 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、目的化合物 114 mg を微黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.19 (3H, s), 3.40 (2H, br), 6.37 (1H, br), 6.45 (1H, dd), 6.68 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 8.29 (1H, dt), 8.62 (1H, dt), 9.19 (1H, d)

## 参考例 1 5

4 - メチル - 3 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) ピリジン - 5 - イルアミノ ] アニリン

## 工程 1

5 3 - ブロモ - 5 - ( 3 - ピリジル ) ピリジン

参考例 1 4 ( 工程 1 ) と同様の方法で、 2 , 6 - ジブロモピリジンの代わりに 3 , 5 - ジブロモピリジンを用いて製造した。

無色結晶

<sup>1</sup> H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 7.44(1H, m), 7.88(1H, m), 8.04(1H, t), 8.68-10 8.77(3H, m), 8.84(1H, dd)

## 工程 2

1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) ピリジン - 5 - イルアミノ ] ベンゼン

本化合物は、文献 (J. Org. Chem., 1996, 61, 7240-7241.) 記載の方法に準じて製造した。 (±) - 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル [(±) - BINAP] 25 mg にトルエン 2 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、 80 °C で加熱攪拌して (±) - BINAP を溶解させた。溶液を一旦室温まで放冷し、酢酸パラジウム ( I I ) 6 mg を添加して 1 分攪拌した後、工程 1 で得られた 3 - ブロモ - 5 - ( 3 - ピリジル ) ピリジン 620 mg 及び 2 - メチル - 5 - ニトロアニリン 482 mg 、炭酸セシウム 1.20 g 、トルエン 2 ml ( 計 4 ml ) を添加し、アルゴン雰囲気下、 80 °C で 18 時間、さらに 100 °C で 24 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液の溶媒を減圧下に留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 108 mg を黄色結晶として得た。

融点 195 ~ 198 °C

<sup>1</sup> H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.41(3H, s), 5.76(1H, br), 7.39(1H, br), 7.42(1H, ddd), 7.54(1H, dd), 7.83(1H, dd), 7.88(1H, m), 8.09(1H, d),

8.43(1H, d), 8.50(1H, d), 8.67(1H, dd), 8.83(1H, d)

### 工程 3

4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)ピリジン-5-イルアミノ]アニリン

5 参考例 1 2 (工程 3) と同様の方法で、1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼンの代わりに工程 2 で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[3-(3-ピリジル)ピリジン-5-イルアミノ]ベンゼンを用いて製造した。ただし、減圧濃縮により得られた残留物は、それ以上の精製を行わなかった。

### 10 微褐色油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>) δ : 2.16(3H, s), 3.34(2H, br), 5.78(1H, br), 6.40(1H, dd), 6.61(1H, d), 7.01(1H, d), 7.33-7.40(2H, m), 7.81(1H, dt), 8.28(1H, d), 8.30(1H, d), 8.61(1H, dd), 8.78(1H, d)

### 参考例 1 6

15 4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)フェニルアミノ]アニリン

### 工程 1

2-(3-ブロモフェニルアミノ)-1-メチル-4-ニトロベンゼン

本化合物は、文献 (J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157.) 記載の方法に準じて製造した。1-ブロモ-3-ヨードベンゼン 1.00 g、2-メチル-5-ニトロアニリン 591 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 32 mg、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル[(±)-BINAP] 66 mg 及び炭酸セシウム 1.61 g にトルエン 14 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、100°C で 36 時間加熱攪拌した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 256 mg を橙色結晶として得た。

融点 114~116°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>) δ : 2.34(3H, s), 5.52(1H, br), 6.99(1H, m), 7.14-7.21(3H, m), 7.33(1H, d), 7.77(1H, dd), 8.02(1H, d)

## 工程 2

1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) フェニルアミノ ] ベンゼン

参考例 1.2 ( 工程 2 ) と同様の方法で、 2 - [( 4 - クロロ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ] - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼンの代わりに工程 5 1 で得られた 2 - ( 3 - ブロモフェニルアミノ ) - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼンを用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗生成物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

10 黄色結晶 融点 162 ~ 165 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.36(3H, s), 7.17(1H, d), 7.30(1H, d), 7.40 - 7.70(5H, m), 7.93-7.95(2H, m), 8.02(1H, d), 8.57(1H, d), 8.85(1H, s)

## 工程 3

4 - メチル - 3 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) フェニルアミノ ] アニリン

参考例 1.2 ( 工程 3 ) と同様の方法で、 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 4 - ( 3 - ピリジル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ] ベンゼンの代わりに工程 2 で得られた 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) フェニルアミノ ] ベンゼンを用いて製造した。ただし、減圧濃縮により得られた残留物は、それ以上の精製を行わなかった。

20 微黄色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.17(3H, s), 3.50(2H, br), 5.48(1H, br), 6.33(1H, dd), 6.64(1H, d), 6.97-7.15(4H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.85(1H, dt), 8.57(1H, dd), 8.82(1H, d)

## 参考例 1.7

25 4 - メチル - 3 - [ 2 - ( 3 - ピリジル ) ピラジン - 6 - イルアミノ ] アニリン

## 工程 1

2 - [( 2 - クロロ ) ピラジン - 6 - イルアミノ ] - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

参考例 1 2 (工程 1) と同様の方法で、2, 4-ジクロロピリジンの代わりに 2, 6-ジクロロピラジンを用いて製造した。

### 黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.42 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.97 (1H, dd),  
5 8.09 (2H, d), 8.58 (1H, d)

### 工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]ベンゼン

脱気したテトラヒドロフラン-水 (1 : 1) 64mL に、工程 1 で得られた 2-[2-(2-クロロ)ピラジン-6-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 790mg、ジヒドロキシ(3-ピリジル)ボラン 406mg、炭酸カリウム 1.41g 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 520mg を順次添加し、アルゴン雰囲気下、浴温 100°C で 3 時間加熱還流した。テトラヒドロフラン-水 (1 : 1) 32mL を追加した後さらに 3 時間加熱還流し、室温で一晩静置した。析出した不溶物を濾取後、メタノールで抽出洗浄し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物にジェチルエーテルを加えて攪拌し、結晶を濾取後、メタノールで洗浄し、目的化合物 270mg をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.45 (3H, s), 7.51 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.85 (1H, dd),  
20 8.45 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.04 (1H, s),  
9.20 (1H, d), 9.29 (1H, s)

### 工程 3

4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]アニリン

工程 2 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]ベンゼン 107mg をメタノール 10mL に溶解（一部溶解せず懸濁）し、10% パラジウム炭素 16mg を添加した。さらにギ酸アンモニウム 221mg を添加し、浴温 50°C で

15時間加熱攪拌した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、目的化合物 9.5 m gを得た。

5     <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.22(3H, s), 6.39(1H, s), 6.48(1H, dd), 6.99(1H, d),  
7.06(1H, d), 7.43(1H, ddd), 8.10(1H, s), 8.28(1H, ddd), 8.43(1H, s),  
8.68(1H, dd), 9.23(1H, dd)

#### 参考例 18

4-メチル-3-[5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ]アニリン  
10

#### 工程 1

3-メチルチオ-5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリアジン

まず、文献 (Heterocycles, 1990, 31(12), 2163-2172.) 記載の方法に準じて (3-ピリジル) グリオキサール 臭素酸塩を製造した。3-(ブロモアセチル) ピリジン 臭素酸塩 (J. Heterocyclic. Chem., 1969, 6(6), 891-900.) 5.00 g をメタノール 30 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、ピリジン N-オキシド 3.40 g を添加し、冰浴をはずして室温で 26 時間攪拌した。本化合物は単離せず、このまま次の反応に用いた。次に、文献 (J. Med. Chem., 1979, 22(6), 671-677.) 記載の方法に準じて 3-メチルチオ-5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリアジンを製造した。上記反応液に、氷冷攪拌下、S-メチルチオセミカルバジド ヨウ素酸塩 (Heterocycles, 1979, 12(6), 745-749.) 4.18 g 及び炭酸水素ナトリウム 1.51 g を添加し、さらに水 6 ml を添加してゆっくりと室温に戻し、室温で 57 時間攪拌した。反応液に冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 1.37 gを得た。ジイソプロピルエーテルで熱洗浄し、目的化合物 1.13 g を淡黄緑色結晶として得た。

融点 98 ~ 102 °C

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.75(3H, s), 7.52(1H, ddd), 8.48(1H, ddd), 8.84(1H, dd), 9.37(1H, t), 9.43(1H, s)

### 工程 2

5 3-メチルスルフィニル-5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリアジン

工程 1 で得られた 3-メチルチオ-5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリアジン 3.00 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、70% m-croロ過安息香酸 5.76 g を添加した。氷冷下で 10 20 分攪拌した後、室温に戻し、硫酸マグネシウム 1.5 g 及び NH-シリカゲル (クロマトレックス NH-DM 1020, 富士シリシア製) 1.0 g を添加した。室温で 10 分攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 1.65 g を得た。2-プロパノール-ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 1.07 g を淡褐色結晶として得た。

融点 150 ~ 152 °C

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.17(3H, s), 7.58(1H, dd), 8.67(1H, dd), 8.97(1H, dd), 9.47(1H, d), 9.85(1H, s)

### 工程 3

20 N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド

N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)アセトアミド (Can. J. Chem., 1984, 62, 1292-1296.) 3.00 g をエタノール 100 ml に懸濁し、10% パラジウム炭素 600 mg を添加して、室温、4 atm で 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去して、粗生成物 2.50 g を得た。ジイソプロピルエーテルで熱洗浄し、目的化合物 2.37 g を淡緑色結晶として得た。

融点 136 ~ 139 °C

<sup>1</sup> H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 2.00(3H, s), 3.38(3H, s), 4.84(2H, br), 6.29(1H, dd), 6.67(1H, d), 6.80(1H, d), 9.01(1H, br)

## 工程 4

4 - メチル - 3 - [ 5 - ( 3 - ピリジル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ ] アニリン

工程 3 で得られた N - ( 5 - アミノ - 2 - メチルフェニル ) アセトアミド 671 mg をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、氷冷攪拌下、60% 水素化ナトリウム 180 mg を添加した。氷冷下で 5 分攪拌した後、室温に戻してさらに 30 分攪拌し、工程 2 で得られた 3 - メチルスルフィニル - 5 - ( 3 - ピリジル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン 900 mg を添加した。室温で 3.5 時間攪拌後、反応液に氷水を加えてジクロロメタンで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4 - メチル - 3 - { N - アセチル - N - [ 5 - ( 3 - ピリジル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イル ] アミノ } アニリン 733 mg を中間体として得た。上記化合物をメタノール 10 ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml を添加して、室温で 45 分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 478 mg を黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, s), 3.5-3.9 (2H, br), 6.46 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.38 (1H, br), 7.44-7.51 (2H, m), 8.38 (1H, dt), 8.79 (1H, dd), 9.19 (1H, s), 9.32 (1H, d)

## 参考例 19

3 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル ) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

## 工程 1

1 - ( 4 - メトキシ - 2 - メチルベンゾイル ) - 4 - メチルピペラジン - 4 - メトキシ - 2 - メチル安息香酸 3.32 g 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 5.75 g 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 4.05 g に N, N - ジメチルホル

ムアミド 1.0 m l を添加した。室温攪拌下、N-メチルピペラジン  
2.00 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.0 m l 及びトリエチ  
ルアミン 1.52 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.0 m l を順  
次滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。硫酸  
マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 4.25 g を淡黄色油  
状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 2.30 (2H, br), 2.31 (3H, s), 2.47 (2H, br),  
10 3.27 (2H, br), 3.80 (3H, s), 3.80 (2H, br), 6.73 (1H, d), 6.75 (1H, s),  
7.09 (1H, dd)

## 工程 2

1 - (4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル) - 4-メチルピペラジ  
ン

15 工程 1 で得られた 1 - (4-メトキシ-2-メチルベンゾイル) - 4  
-メチルピペラジン 4.89 g をジクロロメタン 1.50 m l に溶解し、  
氷冷攪拌下、三臭化ホウ素 9.87 g のジクロロメタン溶液 1.00 m l  
を滴下した。氷冷下で 1 時間攪拌した後、室温に戻してさらに 1.5 時間  
攪拌した。反応液を氷冷し、水 5.0 m l と飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液 1.50 m l を加えてアルカリ性とした後、不溶物を濾去した。濾液を  
クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留  
去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的  
化合物 2.20 g を淡黄色結晶として得た。

融点 167 ~ 168 °C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.32 (2H, br), 2.50 (2H, br),  
3.30 (2H, br), 3.83 (2H, br), 4.17 (1H, br), 6.52 (1H, s), 6.54 (1H, d),  
6.94 (1H, d)

## 工程 3

3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) フェノ-

ル

工程 2 で得られた 1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - メチルピペラジン 1. 96 g をテトラヒドロフラン 35 ml に溶解し、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム 0. 317 g を少量ずつ添加した。室温で 4 時間攪拌した後、再度氷冷し、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム 0. 317 g を少量ずつ添加して、室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷冷し、含水テトラヒドロフランを加えて水素化リチウムアルミニウムを分解した後、不溶物を濾去した。濾液の溶媒を留去し、残留物にアセトンを加えて結晶化させ、目的化合物 1. 10 g を無色結晶として得た。

融点 174 ~ 176 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.51 (8H, br), 3.39 (2H, s), 6.50 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 7.03 (1H, d)

工程 4

3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) フェニルトリフルオロメタンスルフォネート

工程 3 で得られた 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) フェノール 660 mg をピリジン 6. 6 ml に溶解し、氷冷攪拌下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 1. 86 g を添加して、室温で 12 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 535 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (8H, br), 3.45 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.35 (1H, d)

工程 5

3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸メチル

工程 4 で得られた 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イ

ルメチル) フェニル トリフルオロメタンスルフォネート 705 mg をジメチルスルホキシド 8.40 ml、メタノール 4.96 ml、1,2-ジクロロエタン 2.68 ml 及びトリエチルアミン 0.76 ml の混合溶媒に溶解し、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン 5.62.8 mg 及び酢酸パラジウム (II) 34.2 mg を添加した。室温攪拌下、一酸化炭素ガスを反応液中に 5 分吹き込んだ後、一酸化炭素ガスをバブリングさせながら、さらに 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾去後、濾液を酢酸エチルで抽出した。水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 392 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.46 (8H, br), 3.49 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.36 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.83 (1H, s)

#### 工程 6

15 3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸二塩酸塩

参考例 1 (工程 4) と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸エチルの代わりに工程 5 で得られた 3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸メチルを用いて製造した。

#### 無色結晶

#### 工程 7

3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

25 参考例 1 (工程 5) と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩の代わりに工程 6 で得られた 3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩を用いて製造した。

#### 無色結晶

## 参考例 20

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロベンゾイ  
ルクロリド 二塩酸塩

## 工程 1

5 4-(ブロモメチル)-3-ニトロ安息香酸エチル

参考例 1 (工程 1) と同様の方法で、3-ブロモ-4-メチル安息香  
酸の代わりに 4-(ブロモメチル)-3-ニトロ安息香酸を用いて製造  
した。

## 黄色油状物

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.43(3H, t), 4.48(2H, q), 4.85(2H, s), 7.67(1H, d),  
8.26(1H, dd), 8.67(1H, d)

## 工程 2

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ安息香酸  
エチル

15 参考例 1 (工程 3) と同様の方法で、3-ブロモ-4-(ブロモメチ  
ル) 安息香酸エチルの代わりに工程 1 で得られた 4-(ブロモメチル)  
-3-ニトロ安息香酸エチルを用いて製造した。

## 黄色結晶 融点 92 ~ 94 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.42(3H, t), 2.28(3H, s), 2.33-2.54(8H, br),  
3.83(2H, s), 4.42(2H, q), 7.71(1H, d), 8.19(1H, dd), 8.45(1H, d)

## 工程 3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ安息香酸  
二塩酸塩

参考例 1 (工程 4) と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチル  
ピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸エチルの代わりに工程 2 で得ら  
れた 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ安息  
香酸エチルを用いて製造した。

## 微褐色結晶 融点 180 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  : 2.88(3H, s), 3.30-3.90(8H, br), 4.58(2H, s),

7.72(1H, d), 8.24(1H, dd), 8.66(1H, d)

#### 工程 4

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 (工程 5) と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩の代わりに工程 3 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ安息香酸 二塩酸塩を用いて製造した。

微褐色結晶 融点 190°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 2.99(3H, s), 3.25-4.00(8H, br), 4.66(2H, s), 7.75(1H, d), 8.28(1H, d), 8.72(1H, br)

#### 参考例 2 1

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 (工程 2 ~ 5) と同様の方法で、工程 2 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチルの代わりに 3-メトキシ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。

無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 2.88(3H, s), 3.54(8H, br), 3.80(3H, s), 4.41(2H, s), 7.39(1H, d), 7.52(2H, m)

#### 参考例 2 2

3, 5-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 (工程 2 ~ 5) と同様の方法で、工程 2 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチルの代わりに 3, 5-ジブロモ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。

淡橙色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 2.89(3H, s), 3.73(8H, br), 4.73(2H, s), 8.19(2H, s)

#### 参考例 2 3

3, 5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

5 淡黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 2.92(3H, s), 3.58(8H, br), 3.82(6H, s), 4.44(2H, s), 7.20(2H, s)

参考例 2 4

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程 1

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-4-メチル安息香酸エチル

本化合物は、文献 (Org. Lett., 2002, 4, 2849-2851.) 記載の方法に準じて製造した。3-ヨード-4-メチル安息香酸エチル (参考例 2 の中間体) 1.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 23 mg を添加した。室温攪拌下、オキシ塩化リン 643 μL を添加し、アルゴン雰囲気下、120°C で 12 時間加熱攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 338 mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38(3H, t), 2.35(3H, s), 2.84(3H, s), 3.15(3H, s), 4.36(2H, q), 7.29(1H, d), 7.87(1H, d), 7.95(1H, dd)

25 工程 2

4-(ブロモメチル)-3-(N, N-ジメチルカルバモイル) 安息香酸エチル

参考例 1 (工程 2) と同様の方法で、3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチルの代わりに工程 1 で得られた 3-(N, N-ジメチルカルバモ

イル) - 4 - メチル安息香酸エチルを用いて製造した。

### 黄色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (3H, t), 2.91 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.36 (2H, q), 4.60 (2H, s), 7.51 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.98 (1H, dd)

### 5 工程 3

3 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸エチル

参考例 1 (工程 3) と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) 安息香酸エチルの代わりに工程 2 で得られた 4 - (ブロモメチル) - 3 - (N, N-ジメチルカルバモイル) 安息香酸エチルを用いて製造した。

### 褐色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, br), 2.86 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.58 (2H, br), 4.37 (2H, q), 7.45 (1H, d), 7.86 (1H, d), 15 7.97 (1H, dd)

### 工程 4

3 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩

参考例 1 (工程 4) と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸エチルの代わりに工程 3 で得られた 3 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸エチルを用いて製造した。

### 淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ : 2.83 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.44 (8H, br), 25 4.28 (2H, s), 7.63 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.05 (1H, dd)

### 工程 5

3 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 (工程 5) と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチル

ピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩の代わりに工程 4 で得られた 3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩を用いて製造した。

淡橙色結晶

5  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 2.83(3H, s), 2.87(3H, s), 3.03(3H, s), 3.47(8H, br), 4.29(2H, s), 7.64(1H, d), 7.99(1H, d), 8.06(1H, dd)

参考例 2 5

3-ブロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

10 参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりに N-エチルピペラジンを用いて製造した。

微褐色結晶

1  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 1.33(3H, t), 3.34(2H, q), 3.67(8H, br), 4.73(2H, s), 7.73(1H, d), 8.03(1H, dd), 8.32(1H, d)

15 参考例 2 6

3-ブロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりに N-(n-プロピル)ピペラジンを用いて製造した。

20 無色結晶

1  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 0.95(3H, t), 1.75(2H, m), 3.23(2H, m), 3.79(8H, br), 4.73(2H, s), 7.73(1H, d), 8.05(1H, dd), 8.35(1H, d)

参考例 2 7

3-ブロモ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにジメチルアミンを用いて製造した。

無色結晶

1  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 2.80(6H, d), 4.41(2H, s), 7.53(1H, d), 7.88(1H, dd),

8.16(1H, d)

参考例 2 8

3-ブロモ-4-(N, N-ジエチルアミノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩

5 参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにジエチルアミンを用いて製造した。

無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 1.34(6H, t), 3.29(4H, q), 4.52(2H, s), 7.65(1H, d), 7.99(1H, dd), 8.26(1H, d)

10 参考例 2 9

3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにピロリジンを用いて製造した。

15 淡褐色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 1.95(4H, m), 3.16(2H, m), 3.46(2H, m), 4.47(2H, s), 7.54(1H, d), 7.88(1H, d), 8.17(1H, s)

参考例 3 0

3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩

20 参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにピペリジンを用いて製造した。

無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 1.69(6H, m), 3.14(2H, t), 3.53(2H, d), 4.50(2H, s), 7.66(1H, d), 8.00(1H, d), 8.29(1H, s)

25 参考例 3 1

3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにモルホリンを用いて製造した。

桃色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 3.39(4H, m), 3.69(2H, m), 3.99(2H, m), 4.51(2H, s), 7.60(1H, d), 7.92(1H, dd), 8.22(1H, s)

### 参考例 3 2

3-ブロモ-4-(シス-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩

参考例 1 (工程 1 ~ 4) と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりにシス-2, 6-ジメチルピペラジンを用いて製造した。

### 無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 1.25(6H, d), 3.11(2H, t), 3.62(4H, m), 4.53(2H, s), 4.73(2H, s), 7.59(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.20(1H, d)

### 参考例 3 3

3-ブロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩

参考例 1 (工程 1 ~ 4) と同様の方法で、工程 3 で N-メチルピペラジンの代わりに 4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピンを用いて製造した。

### 黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ : 2.23(2H, br), 2.88(3H, s), 3.57(4H, br), 3.74(4H, s), 4.58(2H, s), 7.61(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.17(1H, d)

### 参考例 3 4

3-ブロモ-4-[4-(t-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルメチル] 安息香酸

### 工程 1

3-ブロモ-4-[4-(t-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルメチル] 安息香酸エチル

3-ブロモ-4-(ブロモメチル) 安息香酸エチル (参考例 1 の中間体) 1.00 g を無水テトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、炭酸カリウム 473 mg を添加後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら N-(t-ブトキシカルボニル) ピペラジン 467 mg を滴下した。室温で

20時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 918mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40(3H, t), 1.46(9H, s), 2.47(4H, t), 3.45(4H, m),

5 3.63(2H, s), 4.38(2H, q), 7.58(1H, d), 7.96(1H, dd), 8.21(1H, d)

## 工程 2

3-ブロモ-4-[4-(t-ブキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]安息香酸

工程 1 で得られた 3-ブロモ-4-[4-(t-ブキシカルボニル)

10 ピペラジン-1-イルメチル] 安息香酸エチル 898mg をメタノール 5ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 3.2ml を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、1N 塩酸 3.2ml をゆっくりと滴下して中和した。析出した結晶を濾取、水洗し、減圧乾燥して目的化合物 796mg を無色結晶として得た。

15 融点 204~205°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.40(9H, s), 2.40(4H, t), 3.36(4H, m), 3.61(2H, s), 7.63(1H, d), 7.92(1H, dd), 8.07(1H, d)

## 参考例 3 5

4-[4-(t-ブキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]

20 -3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 3 4 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-(ブロモメチル) 安息香酸エチルの代わりに 4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (参考例 5 の中間体) を用いて製造した。

無色結晶 融点 126~134°C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47(9H, s), 2.55(4H, br), 3.54(4H, br), 3.84(2H, s), 8.05(1H, d), 8.25(1H, d), 8.37(1H, s)

## 実施例 1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]

フェニル} ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン（特開平6-87834号公報）0.74gを無水ピリジン27mLに溶解し、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例1）920mgを添加して、室温で14時間攪拌した。反応液に氷水と飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物1.48gを得た。クロロホルム-ジエチルエーテル（1:1）を加えて結晶化、濾取し、目的化合物1.05gを無色結晶として得た。

融点202～203℃（分解）

元素分析値（C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O·0.9H<sub>2</sub>Oとして）

計算値（%） C:59.17 H: 5.44 N:16.65

実測値（%） C:59.16 H: 5.21 N:16.64

実施例2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例2）を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行い、得られた結晶はメタノールから再結晶した。

無色結晶 融点199～200℃（分解）

元素分析値（C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>7</sub>Oとして）

計算値（%） C:56.23 H: 4.88 N:15.83

実測値（%） C:56.13 H: 4.94 N:15.80

実施例3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例3)を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行った。

無色結晶 融点193~194°C(分解)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O·0·6H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:64.64 H: 5.84 N:18.20

実測値(%) C:64.62 H: 5.60 N:18.23

#### 実施例4

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例4)を用いて製造した。ただし、反応は室温で22時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)で洗浄した。

無色結晶 融点197~199°C(分解)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O·0·3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:67.37 H: 5.97 N:18.96

実測値(%) C:67.36 H: 5.96 N:18.93

#### 実施例5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメ

チル-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で22時間行い、得られた結晶はジエチルエーテルで洗浄した。

無色結晶 融点182~183°C(分解)

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·O·3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:63.55 H:5.44 N:17.29

実測値(%) C:63.43 H:5.37 N:17.29

#### 実施例6

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例5)を用い、4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例6)を用いて製造した。ただし、反応は室温で20時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、ジエチルエーテルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点231~233°C(分解)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·O·2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:61.52 H:5.23 N:19.79

実測値(%) C:61.37 H:5.24 N:19.81

## 実施例 7

3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (2 - ピラジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド

5 本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] アニリンの代わりに 4 - メチル - 3 - [ 4 - (2 - ピラジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] アニリン（参考例 7）を用いて製造した。ただし、反応は室温で 18 時間行った。

10 微黄色結晶 融点 213 ~ 214 °C (分解)

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>O として)

計算値 (%) C: 58.64 H: 5.10 N: 19.54

実測値 (%) C: 58.41 H: 5.11 N: 19.24

## 実施例 8

15 3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 3 - [ 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルフェニル } ベンズアミド

3 - [ 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルアニリン（参考例 8）629 mg をアセトニトリル 7 ml に懸濁し、4 - ジメチルアミノピリジン 24 mg 及び N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン 1.15 ml を順次添加した。氷冷攪拌下、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩（参考例 1）979 mg を 5 回に分けて添加し、氷浴をはずして室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル及びジエチルエーテルで順次洗浄して濾取り、目的化合物 939 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 219 ~ 222 °C (分解)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrClN<sub>7</sub>Oとして)

計算値 (%) C:57.39 H: 4.82 N:16.15

実測値 (%) C:57.07 H: 4.75 N:16.09

### 実施例 9

5 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-  
- [4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミ  
ノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリ  
ジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン  
10 の代わりに3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-  
2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 9)を用いて製造した。  
ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結  
晶は、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶した。

微黄色結晶 融点 194~195°C (分解)

15 元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O·O·3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:53.03 H: 4.54 N:14.93

実測値 (%) C:53.07 H: 4.53 N:14.70

### 実施例 10

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメ  
チル-N-[3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-  
2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリ  
ジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン  
の代わりに3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-  
2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 9)を用い、3-ブロ  
モ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリ  
ド二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)  
-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例 5)  
を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製

により得られた油状物は、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化した。

**微黄色結晶 融点 171～173°C (分解)**

元素分析値 ( $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot O \cdot 7H_2O$  として)

5 計算値 (%) C:55.17 H: 4.69 N:15.01

実測値 (%) C:55.16 H: 4.57 N:14.94

#### 実施例 1 1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-  
10 [4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-  
イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 10)を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた残留物は、ジイソプロピルエーテルにて洗浄した。

**淡黄色アモルファス**

元素分析値 ( $C_{28}H_{31}BrN_8O \cdot O \cdot 8((CH_3)_2CH}_2O$  として)

20 計算値 (%) C:59.94 H: 6.47 N:17.05

実測値 (%) C:59.51 H: 6.30 N:16.80

#### 実施例 1 2

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-  
25 メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]  
フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例 1 1)を用いて製造した。ただし、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、酢酸エチル－クロロホルムで洗浄した。

微黄色結晶 融点 185～187°C (分解)

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>O·O·1H<sub>2</sub>Oとして)

5 計算値 (%) C:58.28 H: 5.13 N:19.42

実測値 (%) C:58.24 H: 5.00 N:19.48

### 実施例 1 3

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例6) 150mgをN,N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解し、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸二塩酸塩(参考例1) 255mg及びトリエチルアミン109mgを順次添加した。懸濁液を室温攪拌しながら、シアノホスホン酸ジエチル106mg及びトリエチルアミン55mgを順次添加し、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物240mgを得た。これをクロロホルム-メタノールに溶解し、2-プロパノールを加えて減圧濃縮した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物147mgを微黄色結晶として得た。

25 融点 238～240°C (分解)

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>O·O·1H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:58.46 H: 5.12 N:19.48

実測値 (%) C:58.21 H: 5.02 N:19.30

### 実施例 1 4

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例12)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、酢酸エチル-クロロホルム-メタノールで洗浄した。

微黄色結晶 融点244~245°C(分解)

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>6</sub>O·O·6H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:61.88 H: 5.57 N:14.43

実測値(%) C:61.71 H: 5.49 N:14.13

#### 実施例15

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例13)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄した。

微黄色結晶 融点244~246°C(分解)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O·O·2H<sub>2</sub>O·O·2CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>として)

計算値(%) C:60.28 H: 5.43 N:16.51

実測値(%) C:60.12 H: 5.40 N:16.28

#### 実施例16

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-

－メチル－3－[2－(3－ピリジル)ピリジン－6－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3－[4－(6－クロロピリジン－3－イル)ピリミジン－2－イルアミノ]－4－メチルアニリンの代わりに4－メチル－3－[2－(3－ピリジル)ピリジン－6－イルアミノ]アニリン（参考例14）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗生成物は、それ以上の洗浄を行わなかった。

#### 微黄色アモルファス

元素分析値 ( $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 1 \cdot 5H_2O$ として)

計算値 (%) C:60.20 H: 5.73 N:14.04

実測値 (%) C:60.39 H: 5.55 N:13.00

FAB-MS (Pos.) m/z 571, (Neg.) m/z 569

#### 実施例17

3－ブロモ－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－N－{4－メチル－3－[3－(3－ピリジル)ピリジン－5－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3－[4－(6－クロロピリジン－3－イル)ピリミジン－2－イルアミノ]－4－メチルアニリンの代わりに4－メチル－3－[3－(3－ピリジル)ピリジン－5－イルアミノ]アニリン（参考例15）を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチル－ジエチルエーテルを加えて結晶化した。

微黄色結晶 融点139～141°C

元素分析値 ( $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 1 \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:60.75 H: 5.68 N:14.17

実測値 (%) C:60.96 H: 5.62 N:13.98

#### 実施例18

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-(4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)フェニルアミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)フェニルアミノ]アニリン(参考例16)を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチル-ヘキサンを加えて結晶化した。

10 微褐色結晶 融点174~175°C

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>5</sub>Oとして)

計算値 (%) C:65.26 H: 5.65 N:12.28

実測値 (%) C:65.12 H: 5.73 N:12.19

#### 実施例19

15 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-(4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イルアミノ]アニリン(参考例17)を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、酢酸エチルを加えて結晶化した。

黄色結晶 融点192~193°C

25 元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>0.0</sub>·2.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:60.37 H: 5.33 N:16.99

実測値 (%) C:60.58 H: 5.35 N:16.76

#### 実施例20

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-(4-

－メチル－3－[5－(3－ピリジル)－1，2，4－トリアジン－3－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3－[4－(6－クロロピリジン－3－イル)ピリミジン－2－イルアミノ]－4－メチルアニリンの代わりに4－メチル－3－[5－(3－ピリジル)－1，2，4－トリアジン－3－イルアミノ]アニリン（参考例18）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、2－プロパノールを加えて結晶化した。

黄色結晶 融点219～221℃

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>O·1·2H<sub>2</sub>O·O·1CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>として)  
計算値 (%) C:56.55 H: 5.40 N:18.64  
実測値 (%) C:56.58 H: 5.00 N:18.27

#### 実施例21

3－メチル－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－N－{4－メチル－3－[4－(3－ピリジル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3－[4－(6－クロロピリジン－3－イル)ピリミジン－2－イルアミノ]－4－メチルアニリンの代わりに4－メチル－3－[4－(3－ピリジル)ピリミジン－2－イルアミノ]アニリン（特開平6－87834号）を用い、3－ブロモ－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3－メチル－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例19）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点192～193℃

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>Oとして)

計算値 (%) C:70.98 H: 6.55 N:19.31  
実測値 (%) C:70.79 H: 6.67 N:19.39

## 実施例 2 2

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - ニトロ - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] フェニル } ベンズアミド

5 本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3 - [ 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - 4 - メチルアニリンの代わりに 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] アニリン（特開平 6 - 87834 号）を用い、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド  
10 二塩酸塩の代わりに 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - ニトロベンゾイルクロリド 二塩酸塩（参考例 20）を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチル - ジエチルエーテルを加えて結晶化した。

15 淡黄色結晶 融点 184 ~ 186 °C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:63.19 H: 5.74 N:20.33

実測値 (%) C:63.38 H: 5.57 N:20.00

## 実施例 2 3

20 3 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] フェニル } ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3 - [ 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - 4 - メチルアニリンの代わりに 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] アニリン（特開平 6 - 87834 号）を用い、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに 3 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩（参考例 21）を用いて製

造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化し、ジエチルエーテルで洗浄した。

- 淡黄色結晶 融点 171～172°C (分解)

5 元素分析値 ( $C_{30}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.6H_2O$  として)

計算値 (%) C:67.42 H: 6.45 N:18.35

実測値 (%) C:67.23 H: 6.36 N:18.19

#### 実施例 24

3, 5-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-  
10 N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
アミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリ  
ジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン  
の代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-  
15 イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ  
-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド  
二塩酸塩の代わりに3, 5-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-  
1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例 22)を用い  
て製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により  
20 得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化し、ジエチルエーテルで  
洗浄した。

淡黄色結晶 融点 227～229°C

元素分析値 ( $C_{29}H_{29}Br_2N_7O_2 \cdot 0.1H_2O \cdot 0.35CH_3CO_2C_2H_5$  とし  
て)

25 計算値 (%) C:53.38 H: 4.72 N:14.33

実測値 (%) C:53.02 H: 4.74 N:14.09

#### 実施例 25

3, 5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-  
-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イ

### ルアミノ] フェニル} ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン（特開平6-87834号）を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3,5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例 23）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

黄色結晶 融点 201～214°C (分解)

元素分析値 ( $C_{31}H_{35}N_7O_3 \cdot 0.5H_2O$  として)

計算値 (%) C:66.17 H: 6.45 N:17.43

実測値 (%) C:65.91 H: 6.42 N:17.42

### 実施例 2 6

3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例 24）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

橙色結晶 融点 210～214°C (分解)

元素分析値 ( $C_{32}H_{36}N_8O_2 \cdot 0.6H_2O$  として)

計算値 (%) C:66.79 H: 6.52 N:19.47

実測値 (%) C:66.41 H: 6.17 N:19.36

### 実施例 2 7

3-ブロモ-4-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例25)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点202~203°C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:60.97 H: 5.54 N:16.59

実測値(%) C:60.96 H: 5.54 N:16.32

### 実施例28

3-ブロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例26)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点 204～205°C

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:61.26 H: 5.77 N:16.13

実測値 (%) C:61.48 H: 5.66 N:15.79

## 5 実施例 29

3-ブロモ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン（特開平6-87834号）を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩（参考例 27）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

無色結晶 融点 154～155°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O として)

計算値 (%) C:60.35 H: 4.87 N:16.24

実測値 (%) C:60.20 H: 4.97 N:16.13

## 実施例 30

3-ブロモ-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン（特開平6-87834号）を用い、3-ブロモ

－ 4 － (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに 3-ブロモ-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例28)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、  
5 酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点 172～173°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>Oとして)

計算値 (%) C:61.65 H: 5.36 N:15.41

実測値 (%) C:61.35 H: 5.36 N:15.35

#### 10 実施例3 1

3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例29)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点 195～196°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>6</sub>Oとして)

25 計算値 (%) C:61.88 H: 5.01 N:15.46

実測値 (%) C:61.68 H: 5.12 N:15.11

#### 実施例3 2

3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズア

ミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例30)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点158~159°C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>Oとして)

計算値(%) C:62.48 H: 5.24 N:15.07

実測値(%) C:62.23 H: 5.25 N:14.83

### 15 実施例33

3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例8と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特開平6-87834号)を用い、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩の代わりに3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)ベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例31)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点179~180°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C:60.11 H: 4.86 N:15.02

実測値 (%) C:59.94 H: 4.93 N:14.96

### 実施例 3 4

5 3-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、文献 (Synthesis, 1982, 288-291.) 記載の方法に準じて  
10 製造した。4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (特開平6-87834号) 356mg 及び 3-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)  
15 安息香酸二塩酸塩 (参考例 3 2) 770mg にジクロロメタン 7ml 及びトリエチルアミン 715μl を順次添加した。室温攪拌下、フェニル-N-フェニルホスホアミドクロリダート (Synthesis, 1982, 288-291.) 446mg を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、  
20 クロロホルムで 2 回抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーで順次精製し、得られた油状物を酢酸エチルで結晶化した。ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物 259mg を淡黄色結晶として得た。

融点 204~205°C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O として)

計算値 (%) C:61.43 H: 5.50 N:16.72

実測値 (%) C:61.19 H: 5.48 N:16.49

### 実施例 3 5

3-ブロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例 3 4 と同様の方法で、3-ブロモ-4-(シス-

3, 5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩の代わりに 3-ブロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロー-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩 (参考例 33) を用いて製造した。

5 淡黄色結晶 融点 156 ~ 157 °C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O として)

計算値 (%) C:61.43 H: 5.50 N:16.72

実測値 (%) C:61.13 H: 5.43 N:16.39

### 実施例 3 6

10 3-ブロモ-4-[1-(ピペラジニルメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミド

まず、文献 (Synthesis, 1982, 288-291.) 記載の方法に準じて 3-ブロモ-4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-N-(4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミドを製造した。実施例 3 4 と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに 4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 6) を用い、3-ブロモ-4-(シス-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩の代わりに 3-ブロモ-4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル] 安息香酸 (参考例 3 4) を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーのみを実施し、それ以上の精製を行わず次の反応に用いた。次に、3-ブロモ-4-(1-ピペラジニルメチル)-N-(4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル)ベンズアミドを製造した。上記反応粗生成物 187 mg にトリフルオロ酢酸 1. 5 ml を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を添加し

てアルカリ性とし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をNH<sub>2</sub>-シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルを加えて結晶化させた。酢酸エチルにて熱洗浄し、目的化合物4.9mgを淡黄色結晶として得た。

5 淡黄色結晶 融点225～228℃(分解)

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·0.3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:57.41 H:4.92 N:19.84

実測値(%) C:57.53 H:5.11 N:18.92

FAB-MS (Pos.) m/z 559

10 実施例37

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

本化合物は、実施例34と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-

15 -ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]

アニリン(参考例6)を用い、3-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸二塩酸塩の代わりに4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3

20 -トリフルオロメチル安息香酸(参考例35)を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、エタノールを加えて結晶化し、エタノール、ジエチルエーテルにて順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点188～191℃

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47(9H, s), 2.36(3H, s), 2.43(4H, t), 3.45(4H, t), 3.71(2H, s), 7.09(1H, br), 7.18(1H, d), 7.23(2H, s), 7.95(1H, d), 8.05(2H, d), 8.14(1H, s), 8.56(1H, d), 8.65(1H, br), 9.30(1H, s), 9.42(2H, s)

実施例38

4 - (1 - ピペラジニルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド

4 - [ 4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イルメチル ] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド (実施例 37) 1.00 g にトリフルオロ酢酸 8 m l を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性とし、ジクロロメタンを加えた。析出した結晶を濾取し、粗結晶 530 mg を得た。一方、濾液についてはジクロロメタンで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、粗結晶 370 mg を得た。両粗結晶 900 mg を合わせて NH -シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、イソプロパノールを加えて結晶化させた。酢酸エチル、ジエチルエーテルにて順次洗浄し、目的化合物 258 mg を淡黄色結晶として得た。

淡黄色結晶 融点 208 ~ 211 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O として)

計算値 (%) C: 61.31 H: 4.96 N: 20.43

実測値 (%) C: 61.03 H: 5.01 N: 20.33

## 20 実施例 39

3 - メトキシカルボニル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド

3 - ヨード - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド (実施例 2) 100 mg、ジクロロビス (トリフェニルホスфин) パラジウム (I I) 1 mg 及び炭酸水素ナトリウム 20 mg を無水メタノール 5 m l に懸濁し、一酸化炭素ガスを反応液中に吹き込みながら、浴温 80 °C で 2 時間加熱還流した。放冷後、反

応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾去後、濾液を酢酸エチルで抽出した。水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルージエチルエーテルを加えて結晶化させ、目的化合物 6.4 mg を  
5 無色結晶として得た。

融点 159 ~ 161°C (分解)

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:67.06 H: 6.06 N:17.66

実測値 (%) C:66.77 H: 6.03 N:17.68

#### 10 実施例 4 0

3-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 2) 200 mg、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0) 35 mg 及び 60% シアン化亜鉛 45 mg を無水 N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に懸濁し、  
15 80°C で 24 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エタノールを加えて結晶化させ、目的化合物 3.4 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 191 ~ 193°C (分解)

25 元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:68.29 H: 5.92 N:21.24

実測値 (%) C:68.05 H: 5.99 N:21.12

#### 実施例 4 1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-

－メチル－3－[4－(5－ピリミジニル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

3－ブロモ－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－N－{4－メチル－3－[4－(5－ピリミジニル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド（実施例13）5.00gを50%エタノール水溶液250mlに懸濁し、1N塩酸9.24mlを添加後、80℃の温浴中で加熱攪拌して均一溶液とした。反応液を熱時濾過し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をエタノール30mlに加熱溶解し、室温で1日静置した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄して、目的化合物5.13gを微黄色結晶として得た。

融点184～186℃（分解）

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>O·1.0HCl·2.0H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:52.06 H: 5.31 N:17.35

実測値 (%) C:51.72 H: 5.17 N:17.21

## 15 実施例4 2

4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－3－トリフルオロメチル－N－{4－メチル－3－[4－(5－ピリミジニル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

本化合物は、実施例4 1と同様の方法で、3－ブロモ－4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－N－{4－メチル－3－[4－(5－ピリミジニル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミドの代わりに4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)－3－トリフルオロメチル－N－{4－メチル－3－[4－(5－ピリミジニル)ピリミジン－2－イルアミノ]フェニル}ベンズアミド（実施例6）を用いて製造した。

微黄色結晶 融点244～246℃（分解）

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O·1.0HCl·0.8H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:56.78 H: 5.19 N:18.27

実測値 (%) C:56.80 H: 4.96 N:18.49

## 実施例 4 3

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 3 - [ 4 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルフェニル } ベンズアミド 塩酸塩

5 本化合物は、実施例 4 1 と同様の方法で、3 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミドの代わりに 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 3 - [ 4 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) 10 ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4 - メチルフェニル } ベンズアミド(実施例 1 0) を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 184 ~ 187 °C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O · 1 · 0 HCl · 1 · 0 H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 51.85 H: 4.64 N: 14.11

15 実測値 (%) C: 51.78 H: 4.74 N: 13.92

## 実施例 4 4

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド メタンスルホン酸塩

20 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [ 4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド(実施例 6) 7.00 g をメタノール 70 ml に懸濁し、メタンスルホン酸 1.20 g のメタノール溶液 3 ml を滴下後、50 °C の油浴中で 10 分加熱攪拌した。反応液に活性炭(強力白鷺 MOI WY 433) 700 mg を添加し、さらに 25 30 分加熱還流した。反応液を熱時濾過し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をメタノール 10 ml に加熱溶解し、室温で 10 分静置したところ、反応液全体が固化した。イソプロパノールを加えて結晶化し、目的化合物 7.20 g を淡黄色結晶として得た。

融点 171 ~ 173 °C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O · 1 · OCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · 1 · OH<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:53.25 H: 5.21 N:16.56

実測値 (%) C:53.04 H: 5.39 N:16.74

5

### 試験例 1

#### 細胞増殖抑制作用

10% (v/v) 牛胎児血清 (FCS) (Sigma 社製) を含む RPMI-1640 培地 (Sigma 社製) (RPMI-1640/FCS) にて継代を行い、対数増殖期にある K562 細胞 (American Type Culture Collection 社製) を RPMI-1640/FCS 培地 にて 5,000 cells/well となるように、また U937 細胞 (American Type Culture Collection 社製) を 4,000 cells/well となるように 96 穴プレート (costar 社製) に 100 μl ずつ播種し、CO<sub>2</sub> インキュベーター内で一晩培養した。被験薬物を試験濃度 (0, 0.00001~1 μM) の 1000 倍濃度にジメチルスルホキシド (DMSO) (nacalai tesque 社製) にて調製し RPMI-1640/FCS 培地にて 500 倍希釈後、100 μl ずつ添加し CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養した。72 時間後、生細胞数の測定試薬である Cell counting Kit-8 (5 mmol/l WST-8、0.2 mmol/l 1-Methoxy PMS、150 mmol/l NaCl) (Dojindo 社製) を 20 μl ずつ添加した。CO<sub>2</sub> インキュベーター内で 3 時間呈色反応後、WST-8 が細胞内脱水素酵素により還元され生成するホルマザンの 450 nm における吸光度をマルチラベルカウンタ ARVOsx (Wallac 社製) にて測定した。

0.1% の DMSO を含む RPMI-1640/FCS 培地にて、72 時間 CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養後の細胞が播種してある部位の吸光度を細胞増殖抑制作用の 0% とし、細胞が播種していない部位の吸光度を 100% として、log(阻害率 / (100 - 阻害率)) に換算して log conc 値とプロットして IC<sub>50</sub> 値 (μM) を算出した。その結果を表 1 に示す。

なお、対照薬物としては、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-

ーイルアミノ] フェニル}ベンズアミド（特許文献 1 参照。）を用いた。

表 1 細胞増殖抑制作用

被験薬物	K562 細胞 (IC <sub>50</sub> 値: μM)	U937 細胞 (IC <sub>50</sub> 値: μM)	比 (U937 細胞 /K562 細胞)
実施例 1	0.0022	4.80	2181.8
実施例 2	0.0023	3.34	1452.2
実施例 3	0.0046	5.01	1089.1
実施例 4	0.033	12.40	375.8
実施例 5	0.0008	3.99	4987.5
実施例 6	0.0005	5.39	10780.0
実施例 7	0.0054	6.51	1205.6
実施例 9	0.0017	1.86	1094.1
実施例 10	0.0014	3.27	2335.7
実施例 13	0.0012	6.20	5166.7
実施例 14	0.003	> 10	> 3333.3
実施例 15	0.0048	9.1	1895.8
実施例 19	0.060	2.40	40.0
実施例 20	0.015	1.82	121.3
実施例 21	0.0053	> 10	> 1886.8
実施例 22	0.0032	6.56	2050.0
実施例 23	0.0094	> 10	> 1063.8
実施例 24	0.0015	7.29	4860.0
実施例 25	0.03	17	566.7
実施例 27	0.00049	7.16	14612.2
実施例 28	0.00065	6.97	10723.1
実施例 29	0.017	> 10	> 588.2
実施例 30	0.022	> 10	> 454.5
実施例 35	0.0075	5.22	696.0
実施例 36	0.0041	-	-
実施例 38	0.00093	-	-
実施例 39	0.035	> 10	> 285.7
実施例 40	0.0054	4.2	777.8
対照薬物	0.13	17.8	136.9

上記表 1 に示す通り、本発明化合物が優れた BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性を有することは明白である。なお、試験例 1 で用いた K562 細胞は、急性転化を起こした末期の慢性骨髄性白血病患者の胸水から採取した BCR-ABL 陽性細胞であり、U937 細胞は細網肉腫の患

者の胸水から採取した悪性のB C R - A B L陰性細胞である。両細胞に対する細胞増殖抑制比率（U937細胞/K562細胞）を見ても、対照薬物に比べ、安全性の高い薬物であることは明白である。

また、本発明化合物は、対照薬物に比べ、数倍～数百倍の強い細胞増殖抑制作用を示すことから、現在知られている変異型キナーゼのみならず、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な細胞増殖抑制作用が期待でき、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である。

## 10 試験例 2

### 変異型（E 2 5 5 K）B C R - A B Lに対する自己リン酸化抑制作用

10%のFCSを含むDulbecco's Modified Eagle Medium培地（Sigma社製）(DMEM/FCS)にて継代維持した293T細胞（HEK293細胞(ATCC社製)）をSV40 Large T抗原で形質転換した細胞）を $1.2 \times 10^6$ cells/wellとなるようPoly-L-Lysinコートの6cmディッシュに5mlずつ播種し、CO<sub>2</sub>インキュベーター内で一晩培養した。リポフェクトアミン試薬（Invitrogen社製）を用いて、2μgの変異型bcr-abl遺伝子発現ベクターを細胞内に導入した。遺伝子導入16時間後にDMSO (nacalai tesque社製)にて1000倍濃度に調整した被験薬物を5μlずつ添加し、CO<sub>2</sub>インキュベーター内で2時間培養した。トリプシン処理後、細胞を15mlの遠沈管に回収し、室温で1000rpmで1分間遠心した。培地を吸引後、細胞溶解液を50μl加え、ミキサーにより攪拌することにより細胞を溶解した。4°Cで15分間静置後、反応液を1.5mlのチューブに移し、4°Cで12,000rpm、15分間遠心した。上清を別の1.5mlチューブに回収し、BCA法にて蛋白濃度を測定した。5μg/laneになるように2-15%グラジエントゲルにローディング後、SDS-PAGEポリアクリルアミド電気泳動を行った。電気泳動後、ウェット法を用いて4°Cにて一晩ナイロンフィルター(Hybond-P)に蛋白質を転写した。ナイロンフィルターを0.2μg/mlの抗リン酸化チロシン抗体(PY99)（東洋紡製）、0.1%Tween-20を含む10mlのPBS中にて室温で1時間反応した。PBSでナイロ

ンフィルターを3回洗浄後、 $0.4\mu\text{g}/\text{ml}$ のAnti-mouse IgG AP-linked (Cell Signaling社製)、0.1%Tween-20を含む10mlのPBS中にて室温で1時間反応した。PBSでナイロンフィルターを4回洗浄後、アルカリフォスファターゼ発色試薬を用いて、p210-BCR-ABLの自己リン酸化を検出した。

5 ほぼ完全にリン酸化を抑制した状態を(++)、半分程度抑制した状態を(++)、抑制の程度が弱い状態を(+)、抑制作用を示さなかったものを(-)として、表2に示す。

なお、対照薬物としては、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(特許文献1参照。)を用いた。

表2 変異型BCR-ABLに対する自己リン酸化抑制作用

被験薬物	$0.1\mu\text{M}$	$0.3\mu\text{M}$	$1\mu\text{M}$	$3\mu\text{M}$	$10\mu\text{M}$
実施例1	-	-	+	++	+++
実施例2			+	++	+++
実施例3			-	+	+++
実施例4			-	-	+
実施例5			+++	+++	+++
実施例6	-	+	+++	+++	+++
実施例7			-	++	+++
実施例9			+	++	+++
実施例10	-	-	++	+++	+++
実施例13	-	+	++	+++	+++
対照薬物	-	-	-	-	-

15 上記表2に示す通り、本発明化合物がE255K変異型BCR-ABLチロシンキナーゼに対して自己リン酸化抑制作用を有することは明白である。したがって、該変異型キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能である。特に、対照薬物においては全く抑制作用が見られないことから、本発明化合物にとってこの作用が特徴的であることは明白である。

また、本発明化合物は、対照薬物によっては自己リン酸化抑制作用が

見られない E 255 K 変異型 B C R - A B L チロシンキナーゼに対しても強力な自己リン酸化抑制作用を有することから、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な自己リン酸化抑制作用が期待でき、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である

#### 5 製剤例 1

##### 錠剤（内服錠）

###### 处方 1錠 80mg 中

	実施例 1 の化合物	5.0mg
10	トウモロコシ澱粉	46.6mg
	結晶セルロース	24.0mg
	メチルセルロース	4.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

#### 15 製剤例 2

##### 錠剤（内服錠）

###### 处方 1錠 80mg 中

	実施例 2 の化合物	5.0mg
20	トウモロコシ澱粉	46.6mg
	結晶セルロース	24.0mg
	メチルセルロース	4.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

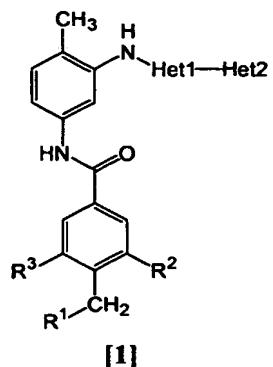
この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

#### 産業上の利用可能性

25 以上に示したように、本発明化合物は、優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有する化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、B C R - A B L チロシンキナーゼ阻害剤、慢性骨髓性白血病治療剤、急性骨髓性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 次の一般式 [1] で表される化合物であって、次の (A) 又は (B) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩。



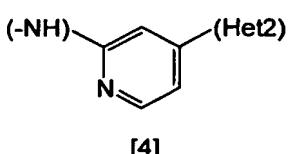
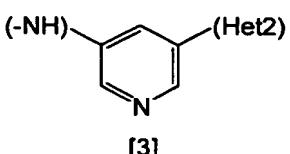
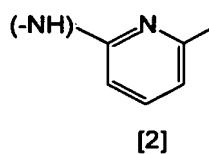
(A)

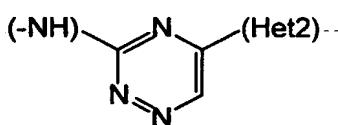
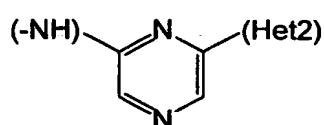
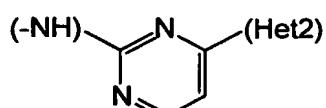
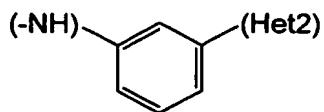
5     R<sup>1</sup> は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを表す。

10    R<sup>2</sup> は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

15    R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

H e t 1 は、次の式 [2]～[8] のいずれかの基を表す。





H e t 2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す（かかるH e t 2 は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

但し、R<sup>1</sup>が、(i) 1～3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル若しくはモルホリニル、(ii) モノアルキルアミノ、又は、(iii) ジアルキルアミノであり、H e t 1 が、式 [6] の基であり、H e t 2 が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物、を除く。

#### (B)

R<sup>1</sup>は、4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-エチルピペラジン-1-イル、4-n-プロピルピペラジン-1-イル、シス-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、ジメチルアミノ又はジエチルアミノを表す。

R<sup>2</sup>は、メチル、ハロゲン、トリフルオロメチル、メトキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、ジメチルカルバモイル又はシアノを表す。

R<sup>3</sup>は、水素、ブロモ又はメトキシを表す。

H e t 1 は、式 [6] の基を表す。

H e t 2 は、3-ピリジルを表す。

2. 一般式 [1]において、R<sup>1</sup>が、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

5 R<sup>2</sup>が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、ジアルキルカルバモイル又はシアノであり、

R<sup>3</sup>が、水素、ハロゲン又はアルコキシであり

H e t 1 が、式 [2]～[8]のいずれかの基であり、

H e t 2 が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又10 は1, 2-ジヒドロピリダジニルである（かかるH e t 2 は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲンで置換されていてもよい。）、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

3. アミド誘導体が、次の(1)～(40)の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

15 (1) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

- (6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド
- (7) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド
- (8) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド
- (9) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド
- (10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド
- (11) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド
- (12) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド
- (13) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド
- (14) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド
- (15) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-

イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(16) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

-N-{4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピリジン-6-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

5 (17) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

-N-{4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)ピリジン-5-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

(18) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

-N-{4-メチル-3-[3-(3-ピリジル)フェニルアミノ]フ  
10 ェニル}ベンズアミド

(19) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

-N-{4-メチル-3-[2-(3-ピリジル)ピラジン-6-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

(20) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

15 -N-{4-メチル-3-[5-(3-ピリジル)-1,2,4-トリ  
アジン-3-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(21) 3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

20 (22) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ

-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

(23) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)

25 -N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イル  
アミノ]フェニル}ベンズアミド

(24) 3,5-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメ  
チル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-  
2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(25) 3,5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル

メチル) -N- {4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
(26) 3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
5 (27) 3-ブロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
(28) 3-ブロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
10 (29) 3-ブロモ-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
(30) 3-ブロモ-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
15 (31) 3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
(32) 3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
20 (33) 3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
(34) 3-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(35) 3-プロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

5 (36) 3-プロモ-4-(1-ピペラジニルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

(37) 4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

10 (38) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

15 (39) 3-メトキシカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

(40) 3-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

20 4. 請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

5. 請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とするB C R - A B Lチロシンキナーゼ阻害剤。

25 6. 請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする慢性骨髄性白血病治療剤。

7. 請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性リンパ性白血病治療剤。

8. 請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性骨髓性白血病治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08192

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/42, 401/04, A61K31/505, 31/506, A61P35/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/42, 401/04, A61K31/505, 31/506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/22597 A (NOVARTIS AG), 21 March, 2002 (21.03.02), Full text & EP 1322634 A	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 August, 2003 (20.08.03)

Date of mailing of the international search report  
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D239/42, 401/04, A61K31/505, 31/506,  
A61P35/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D239/42, 401/04, A61K31/505, 31/506

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/22597 A (NOVARTIS AG) 2002.03.21, 文献全体 & EP 1322634 A	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

20.08.03

## 国際調査報告の発送日

02.09.03

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

内藤 伸一

4P 8615



電話番号 03-3581-1101 内線 3492